Ueber das 1-Phenetyl-3 Methyl-5 Chlorpyrazol und einige Derivate desselben.

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung der Doktorwürde

der

hohen philosophischen Fakultät der Landes-Universität Rostock

vorgelegt von

R. Goerlich,
Apotheker aus Breslau.

Rostock,
H. Winterberg's Buchdruckerei
Dezember 1903.

Referent: Herr Prof. Dr. Michaelis.

Meinem hochverehrten Mäcenas,

Herrn Geh. Regierungsrat
Prof. Dr. E. Schmidt, Marburg,

als Zeichen unveränderlicher Hochachtung, Dankbarkeit und Ergebenheit gewidmet.

Einleitung.

Die Einwirkung von Halogenphosphor auf Pyrazolone ist zuerst von Knorr im Jahre 1887 studiert worden, indem er versuchte im 1 Phenyl 3 methyl 5 pyrazolon den Sauerstoff der Carbonylgruppe vermittelst PCl_5 durch Chlor zu ersetzen. Dieser Gedanke war auch wohl berechtigt, wenn man aus der Bildungsweise der Verbindung folgern durfte, dass dieselbe sowohl einerseits die Eigenschaften von Ketonen oder Säureamiden andrerseits die des Acetessigesters selbst besitzen konnte. Nach den bei Ketonen oder Säureamiden gemachten Erfahrungen war die Möglichkeit der Entstehung eines 5 Dichlor pyrazolins gegeben, ev. konnte eine sekundäre Abspaltung von HCl zum entsprechenden 5 Chlorpyrazol führen. Mit Acetessigester selbst bildet PCl_5 Chlorkrotonsäure bzw. deren Ester. Diese Reaktion erklärt sich je nach Bevorzugung der Enol- oder Ketoformel durch einfache Substitution von Hydroxyl durch Chlor oder durch Annahme einer intermediären Bildung von $CH_3 . CCl_2 . CH_2 . COOC_2H_5$ und sekundär darauf folgender Abspaltung von HCl in gleich befriedigender Weise. Nach dieser Analogie wäre beim erwähnten Pyrazolon ein 5 Chlorpyrazol zu erwarten gewesen. Das Experiment entschied anders und

zwar für eine dritte Möglichkeit, nämlich für die Substitution der beiden Wasserstoffatome der so besonders reaktionsfähigen Methylengruppe durch Chlor: es entstand das 4 Dichlor 5 pyrazolon. Es wäre gewiss wünschenswert zu konstatieren, ob durch eine weitere Einwirkung von PCl_5 nicht doch noch vielleicht der Sauerstoff der COgruppe herausgelöst werden könnte.*

Dieser Ersatz der Sauerstoffatome gelang nun glatt und beinahe quantitativ mit Hülfe des Phosphoroxychlorids. Michaelis** zeigte zuerst, dass das 1 Phenyl 3 methyl 5 pyrazolon durch dieses Chlorid in das korrespondierende 1 Phenyl 3 methyl 5 chlor-

*) Anmerkung: Ein derartiger Versuch ist auch anscheinend von Knorr unternommen worden, indes wird er nur kurz angedeutet (Ann. 238, S. 198) ohne Begründung durch ein entsprechendes experimentelles Material, sodass man sich leicht veranlasst fühlen möchte, den tatsächlichen Sachverhalt einer nochmaligen eingehenderen Prüfung zu unterziehen. Um von vornherein einer Einwirkung von PCl_5 auf die Phenylseitenkette vorzubeugen, könnte man die Parastellung im aromat. Kern gleich von Anfang an mit Chlor besetzen. Unter der Voraussetzung, dass dann wie bei den Pyrazolen ein weiterer Eintritt von Cl in die Phenylgruppe nicht erfolgt und die Methylgruppe sich ebenfalls indifferent verhält, Eventualitäten, welche sich sogleich experimentell ergeben würden, wären damit offenbar alle Bedingungen für eine ausschliessliche Einwirkung auf die COgruppe geschaffen, sofern der Carbonylsauerstoff überhaupt durch PCl_5 angreifbar ist. Ob die zu erwartende Pyrazolinverbindung an sich existenzfähig ist oder unter HCl abspaltung in das entsprechende Chlorpyrazol übergeht, lässt sich auf direktem Wege durch Einwirkung von PCl_5 auf das entsprechende Pyrazolin (im Mengenverhältnis von 4 resp. mehr als 4 zu 1) leicht feststellen.

**) Ber. 31, S. 2907. Ber. 32, S. 2398.

pyrazol übergeführt werden kann und wies nach, dass das Antipyrin der gleichen Einwirkung ausgesetzt, das Chlormethylat desselben Chlorpyrazols liefert. Die Reaktion wurde im Laufe der Zeit auf verschiedene andere analoge und homologe Pyrazolone ausgedehnt und in allen bisher untersuchten Fällen bestätigt gefunden. Nur ausnahmsweise treten Nebenreaktionen auf, über deren Charakter von andrer Seite berichtet werden wird, von denen jedoch zu erwarten steht, dass sich dieselben durch eine geeignete Modifikation der Versuchsbedingungen entweder ganz vermeiden oder doch wenigstens auf das kleinste zulässige Mass reduzieren lassen werden. Die Methode besitzt demnach den Wert einer allgemeinen Bildungsweise zur Darstellung von 5 Chlorpyrazolen aus 5 Pyrazolonen. Da entsprechende Chlorpyrazole zu den halogenfreien Pyrazolen reduziert werden können (amorph. Phosphor + conc. HJ), so ist gleichzeitig die Möglichkeit geboten, dieselben nach diesem neuen Verfahren zu gewinnen. Ferner kann man die Reduktion (durch Natrium in alkoholischer Lösung) bis zu den zugehörigen Pyrazolinen fortschreiten lassen, sodass auch diese zugänglich sind oder umgekehrt wieder leicht durch Oxydationsmittel wie Brom (wässrige* oder Chloroformlösung**), Ferricyankalium***, salpetrige Säure†, Braunstein u. Schwefelsäure††, in die entsprechenden Pyrazole zurückver-

---

*) Buchner u. Dessauer Ber. 26,260.

**) Fr. Wirsing, Dissert., Kiel 93; Journal 50,543.

***) H. Dessauer. Dissertation München 1892, S. 29, Buchner u. Dessauer Ber. 26,260.

†) Laubmann, Dissert., Würzburg 1888, S. 22.

††) A. Papendiek, Dissert., München, 1892, S. 42—69.

wandelt werden können. Der Übergang in die Pyrazolreihe ist demnach gegenwärtig auf dreierlei Art realisierbar, 1)* durch die Zinkstaubdestillation (Knorr), 2) durch Reduktion** mit P_2S_5, 3) vermittelst der Phosphoroxychloridreaktion durch nachfolgende Reduktion der zunächst entstehenden Chlorpyrazole. Letztere Methode besitzt sowohl wegen ihres glatten Verlaufs als auch der ungleich besseren Ausbeuten vor den beiden ersteren entschiedene Vorzüge, welche gelegentlich vielleicht bei Konstitutionbestimmungen, wo nur wenig Substanz zu Gebote steht, recht zu statten kommen möchten. Zu diesen Methoden ist neuerdings noch die Reduktion der Pyrazolone vermittelst Phosphortribromid hinzugekommen (R. Störmer, Ber. 1903, S. 36,86.) Die 5 Chlorpyrazole selbst waren bislang nicht bekannt. Halogenpyrazole wurden zuerst durch direkte Einwirkung von Halogenen namentlich von Chlor und Brom auf eine wässrige*** oder eine Eisessiglösung† von Pyrazolen gewonnen, auch Natriumhypochlorit†† erwies sich anwendbar. Auf solche Weise entstehen vorwiegend 4 Substitutionsprodukte aber nie 5 Halogenpyrazole†††; letztere können vielmehr vorläufig nur auf indirektem Wege mit P O Cl_3 erhalten werden.

---

*) Annalen 238, S. 198.

**) Andreocci, Rend, 1891, I. Sem. S. 289—71, Ber. Bd. 26, Ref., 114.

***) Knorr u. Macdonald Ann. 279, 227, L. Knorr, Ber. 82, 715, Annal. 273, 262.

†) L. Wenglein, Dissert., Jena 1895, S. 26. L. Balbiano, Gazz 19,1889, 128—134, Ber. 22, 556.

††) O. Severini, Rend. 1892 II. Sem. 138—139, Ber. 25, Ref. 941. Buchner, Ber. 22,2166, Buchner u. Fritzch, Ann. 273, 262 bis 264.

†††) Die 5 Stellung lässt sich durch direkte Einwirkung von Halogen auf die Pyrazole selbst erst dann besetzen, wenn die 4 Stellung okkupiert ist, s. Rudolf Schwabe, Dissertation, Rostock 1900.

Nach diesem allgemeineren Überblicke würde dann die speziellere Frage beanwortet werden müssen, in welcher Weise man sich die Einwirkung von Phosphoroxychlorid auf Pyrazolone vorzustellen hat. Man wird bei einer solchen Deutung sich vorerst immer bewusst bleiben müssen, dass man auch den tatsächlichen praktischen Verhältnissen Rechnung zu tragen hat. Im vorliegenden Falle erfolgt die Reaktion unter beträchtlicher Entbindung von Chlorwasserstoffgas. Es würde jedoch schwerlich zu erklären sein, dass eine solche Salzsäureentwicklung stattfindet, ohne dass gleichzeitig die Base in ihr zugehöriges Salz verwandelt wird. Aus diesem Grunde halte ich es für berechtigt, von der Formel des salzsauren Salzes auszugehen. Ein zweiter Gesichtspunkt wäre der, in welcher Form das Pyrazolon reagiert. Dass Pyrazolone überhaupt die Fähigkeit besitzen, in verschiedener tautomerer Form zu reagieren, ist durch eingehende Untersuchungen von Knorr* in überzeugender und einwandsfreier Weise dargetan worden. Dieser Forscher hat mit entschiedenem Glück die zuerst von Kekulé für die Benzolreihe aufgestellte Oscillationstheorie, welche die Identität der beiden theoretisch möglischer Orthodisubstitutionsprodukte am einfachsten erklärt, auf die Pyrazolverbindungen übertragen.** Mit der älteren Laar'schen*** Erklärung der Tautomerieerscheinungen verglichen, enthält die Knorr'sche Anschauung als neues wesentliches Moment den Begriff einer Wärmedissociation. Während Laar den Wechsel von Doppelbindungen lediglich einer regelmässigen Oscillation eines Wasserstoffatoms zwischen zwei benachbarten Kohlen-

*) Annal. 293, Heft I. Ber. Bd. 28, I, 706 ff.
**) Anual. 279, 188 ff.
***) Ber. 18,648; 19,730.

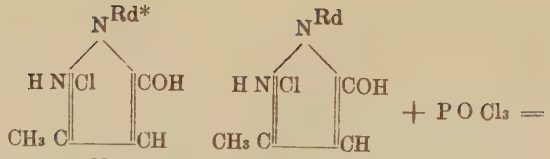
stoffatomen zuschreibt, nimmt Knorr eine durch die betreffende Temperetur bedingte gänzliche oder doch teilweise Spaltung in positive Wasserstoffionen und negative Kationen des Restkomplexes an. Der Bindungswechsel findet dann ausschliesslich im letzteren statt, und erscheint also seiner Ansicht nach von dem Vorhandensein eines stellungslabilen Wasserstoffatoms ganz unabhängig. Auf der Basis solcher Anschauungen erscheint es recht naheliegend, anzunehmen, dass eine schon vorhandene potentielle Energie tautomerer Reaktionsweise in die actuelle entsprechende kinetische Energie übergehen kann und damit ist die Möglichkeit, dass das Pyrazolon in der Enolform reagiert, a priori gegeben. Die Wahrscheinlichkeit dieser Annahme würde beträchtlich erhöht werden, wenn dem Halogenphosphor, speziell dem Phosphoroxychlorid infolge seines Bestrebens, hydroxylentziehend zu wirken, eine spezifisch richtende Kraft zukäme, vermöge deren eine Dislokation eines Systems in ein anderes erfolgt, welches die für den Verlauf des Vorgangs am meisten begünstigte Konfiguration besitzt, nämlich der Übergang der Ketoform in die Enolform. Diese Erklärung würde ausschliesslich in Frage kommen, wenn man die stabile Form des Pyrazolons zu Grunde legen will. Dass Halogenphosphor überhaupt imstande ist, Umlagerungen hervorzurufen, wird nicht wohl bestritten werden können. Erfolgt doch auch die so wichtige Beckmannsche Umlagerung unter dem Einflusse des Phosphorpentachlorids und ist dieselbe in einfacher Weise nur durch den Platzwechsel zweier benachbarter Atomgruppen erklärbar. Wenn jedoch schon ganze Atomkomplexe infolge dieser Aktivität des Halogenphosphors zu wandern vermögen, so dürfte mit mindestens dem gleichen

Rechte die Möglichkeit der Wanderung eines Wasserstoffatoms anzunehmen sein, welches ohnehin schon vermöge seines geringen Atomgewichts besonders beweglich erscheinen muss. Übrigens würde der obige Fall durchaus nicht vereinzelt dastehen. Ich erinnere z. B. an den Übergang der Harnsäure in das Trichlorpurin sowie an den von Phenonaphtacridon* in das ms-Chlorphenonaphtacridin, wo also ganz ähnliche Verhältnisse obwalten, da man diesen Verbindungen ihrer Entstehungsweise nach geneigt sein muss, den Charakter von Ketoderivaten zuzusprechen, wogegen sich freilich einwenden liesse, dass die Synthese eines Körpers für seine Konstitution nicht ausschlaggebend ist. Einen Versuch zur Entscheidung dieser Frage sowie der weiteren, ob man berechtigt ist, aus der Wirkungsweise von Halogenphosphor auf die Konstitution einer Verbindung zu schliessen, gedenke ich in einer späteren Abhandlung an der Hand eines entsprechend gewählten experimentellen Materials zu unternehmen.

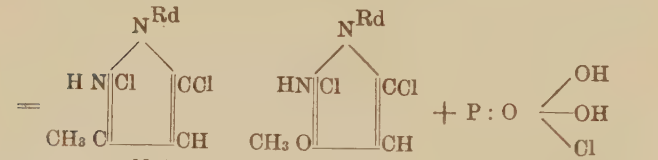
Auf Grund obiger Ausführungen glaube ich den Reaktionsverlauf zwischen Phosphoroxychlorid und Pyrazolon bezw. Antipyrin am durchsichtigsten folgendermassen schematisch interpretieren zu können:

*) Ann. 279,11.

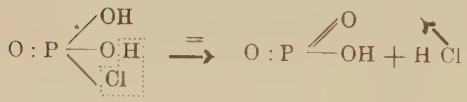
a)



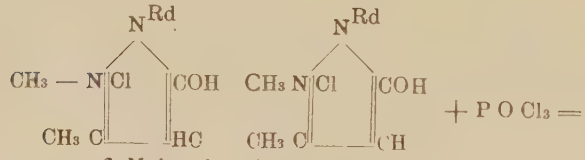
2 Mol. salzs. Pyrazolon



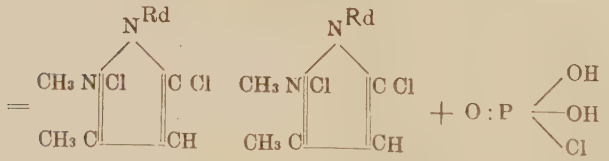
2 Mol. salzs. Chorpyrazol (hypothetisch)



b)



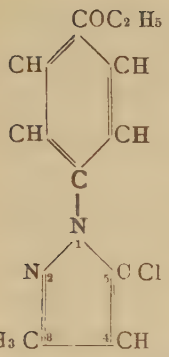
2 Mol. salzs. Antipyrin



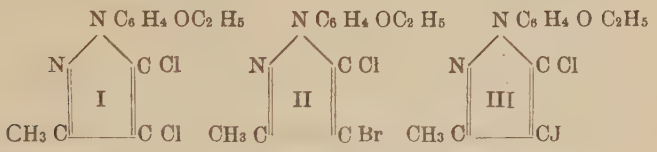
2 Mol. Antipyrinchlorid = H Cl + HPO_3

In der folgenden Abhandlung ist auf Anregung von Herrn Professor Michaelis die analoge Reaktion auf das 1 -- para-Oxäthylphenyl 3 methyl—5 Pyrazolon ausgedehnt worden. Ich erhielt daraus mit Phosphoroxychlorid das 1 — Phenetyl — 3 — methyl 5 Chlorpyrazol, welches demgemäss zweifellos die folgende Konstitution besitzen dürfte:

[1]) Rd = einwertiges Radical.



Die Ergebnisse der näheren Untersuchung dieser Base bilden den Inhalt der vorliegenden Arbeit. Zur Gewinnung möglichst lückenloser Kenntnisse hielt ich es für erforderlich den Einfluss solcher Agentien zu studieren, welche schon einmal bei Verbindungen ähnlicher Zusammensetzung zur Anwendung gelangt waren, um festzustellen, ob der Eintritt der Phenetylgruppe Modifikationen in der Reaktionsweise bedingte und welcher Art dieselben wären. Als besonders reaktionsfähig hatte sich in ähnlichen Fällen die 4 — Stellung durch Substitutionsvermögen sowie die 2—Stellung durch Additionsfähigkeit (namentlich Halogenalkylen gegenüber) erwiesen. Ich wandte zunächst der ersteren Reaktion meine Aufmerksamkeit zu und gelangte zu den drei Halogendisubstitutionsprodukten:

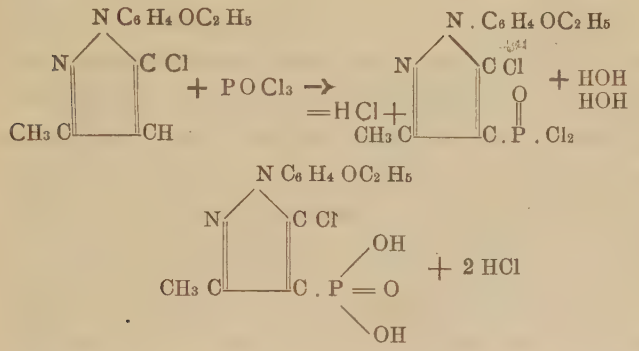


Den ersteren Körper erhielt ich durch Einwirkung von Phosphorpentachlorid bei 120°. Da letzteres hierbei in PCl_3 u. Cl_2 dissoziiert, sodass zwei Atome Chlor zur Reaktion disponibel werden, hat man es hierdurch in der Hand, die theoretisch erforderliche Menge Chlor zur Geltung kommen zu lassen. Bei der Einwirkung von Brom auf eine Lösung des Chlorpyrazols in Petroläther erhielt ich zunächst ein recht unbeständiges Perbromid, welches 2 Bromatome lose gebunden enthielt, die leicht an Kalilauge oder wässrige Lösung von SO_2 abgegeben werden,

sodass das 4 Br 5 Chlorpyrazol resultierte. (II) Jodpyrazole sind bisher nur vereinzelt dargestellt worden, so von Dittmar,* welchem das Verdienst zukommt, das erste Pyrazoljodderivat im 4—Jodantipyrin (aus Antipyrin und Chlorjod) aufgefunden zu haben, ferner von Balbiano** vermittelst Jod und Alkali sowie von Buchner** durch Behandlung von Pyrazolsilbersalzen mit Jod (an Stelle der eigentlich zu erwartenden Bispyrazole). Jodsuhstitutionsprodukte sind ja im allgemeinen weniger zugänglich, weil sowohl der Prozess an sich infolge der reduzierenden Wirkung des gebildeten Jodwasserstoffs umkerbar wird als auch die Einwirkung von Jod überhaupt meist träger verläuft, sodass die Anwendung eines sog. »Überträgers« zweckmässig ist. Als solchen empfiehlt L. Meyer† im Anschlusse an die recht interessante Arbeit von A. Scheufelen†† das wasserfreie Eisenchlorid. Ich habe im vorliegenden Falle die gleiche Wirkung mit Quecksilberchlorid erzielt, indem ich ein Verfahren einschlug, welches eine Modifikation jener Methode darstellt, welche v. Hübl zur Bestimmung der Additionsfähigkeit ungesättigter Fettsaüren gegenüber Jod einführte. Welche Rolle dabei das Quecksilberchlorid spielt, ob es die Bildung von Chlorjod begünstigt oder lediglich dazu dient, den schädlichen Einfluss des entstehenden Jodwasserstoffes zu kompensieren, (ähnlich wie die Oxydationsmittel HgO bezw. KJO_3) darüber wage ich keine Vermutung auszusprechen. Jedenfalls gelang mir die Substitution ganz glatt. Hingegen

*) Ber. Bd. 18. 1617.
**) Rend. 1892 II Sem. 391—394.
***) Ann. 273. S. 264.
†) Annal. 231. S. 195 ff.
††) Annal. 231, S. 152 ff.

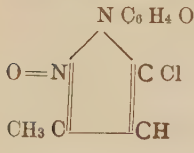
war es sehr schwierig, den Phosphinsäurerest in die 4. Stellung einzuführen,



was beim Phenylderivat keine Schwierigkeiten verursacht hatte.* Bei der verschiedenartigsten Modifikation sowohl der Dauer der Einwirkung (3—24 Std.) als auch der Höhe der Temperatur (130—280°) erhielt ich stets entweder des Chlorpyrazol zurück oder es war Verkohlung eingetreten. Im Ganzen bekam ich aus 15 g Ausgangsmaterial nur ca. 0,09 g einer Substanz, welche sich als unlöslich in Äther und löslich in Alkali erwies. Die Analyse ergab für P und Cl annähernd auf die erwartete Verbindung stimmende Zahlen, indes erscheint mir die zur Verfügung stehende Menge zu gering, um daraus einen sicheren Schluss zu ziehen. Nach den vorliegenden Versuchen möchte ich die Darstellung als „praktisch" nicht mehr in Betracht kommend bezeichnen. Merkwürdig und beachtenswert bleibt der Ausfall der Reaktion immerhin. Man muss annehmen, dass der Unterschied in den Eigenschaften der sauren Phenylgruppe und des mehr neutralen Phenetylkomplexes oder der Eintritt der Oxäthylgruppe in p. Stellung an Stelle eines Wasserstoffatoms hinderlich zu sein scheint.

*) Michaelis u. Pasternack Ber. 32, S. 2411.

In zweiter Linie wandte ich mich den Additionsreaktionen zu. Das Chlorpyrazol enthält je 2 Stickstoffatome tertiärer Bindungsweise. Von diesen beiden hat sich das mit der Phenylgruppe verbundene nach den bisherigen Erfahrungen als indifferent erwiesen. wogegen das zweite eine ausgesprochene Tendenz zeigt, die Fünfwertigkeit anzunehmen, ein Vermögen, das namentlich in der Salzbildung sowie in derjenigen quaternärer-Verbindungen seinen Ausdruck findet. Von der Ansicht ausgehend, dass diese Additionsfähigkeit auch einen allgemeineren Charakter annehmen könnte, glaubte ich zu einer Verbindung gelangen zu können, welchem dem Bambergerschen Dimethylanilinoxyd entspräche. Die Existenzmöglichkeit solcher Verbindungen

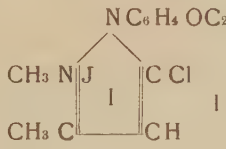


war für verschiedene tertiäre Basen dargetan worden; doch hatten sich auch Ausnahmen ergeben. Die beiden Versuche, welche ich selbst (einmal in alkoholischer Lösung mit käuflichem Wasserstoffperoxyd und später in Eisessiglösung mit 30% Lösung (Merck) von H_2O_2) anstellte, muss ich als resultatlos bezeichnen. Im zweiten Falle war eine gewisse Verharzung eingetreten, sonst zeigten beide Produkte annähernd den gleichen Schmelzpunkt wie das Chlorpyrazol, verhielten sich auch in ihren übrigen Eigenschaften diesem gleich. Ein sicheres Kriterium war dadurch erschwert, dass im vorliegenden Falle die Änderung des Aggregatzustands keinen Anhalt bot für die Beurteilung, ob wirklich die erwartete Verbindung vorlag und charakteristische Reaktionen und Eigenschaften eben erst hätten neu aufgefunden werden mässen.

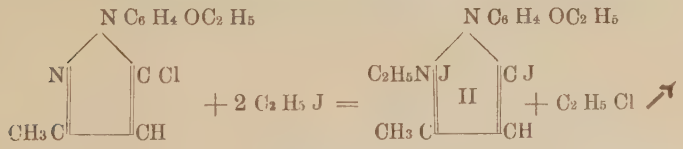
*) Merling Ber. 25, S. 3123. Wolffenstein und Wernick Ber. 31, 1553.
Hautzch u. Holland Ber. 31, 2064. Bamberger Ber. 32,342ff.

Was ich konstatieren konnte, war nur die Indifferenz gegen Jodkaliumlösung* also das Fehlen einer Oxydationswirkung, wie sie sonst ähnlich konstituierten Körpern infolge eines gleichsam superoxydartigen Charakters zukommt.

Bezüglich der Einwirkung von Jodalkylen ergaben sich die gleichen Verhältnisse wie bei ähnlichen Verbindungen. Die Halogenalkyle mit einem Kohlenstoffatom werden glatt addiert, von den 5 Monohalogenpyrazolen ausnahmslos, von einigen 5—4 Dihalogensubstitutionsprodukten ausnahmsweise.** So erhielt ich vom Chlorpyrazol das Jodmethylat:



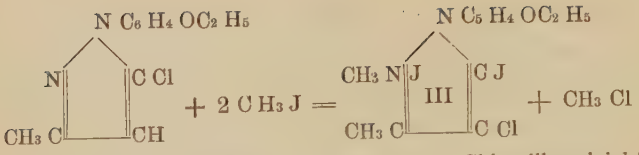
Bei den Halogenalkylen von 2 C an tritt neben der Addition gleichzeitig eine Substitution des 5-- Chloratoms durch das Halogen des Halogenalkyls ein, oder es findet nur der letztere Fall statt. Bei mir ergab die Behandlung des Chlorpyrazols mit Jodäthyl



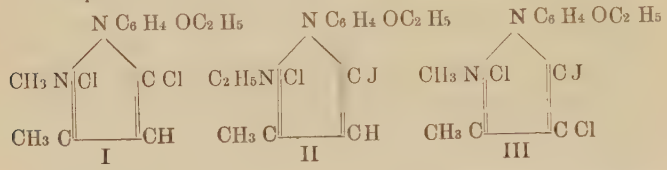
also das Jodäthylat des entsprechenden 5 Jodpyrazols.

Am Dichlorpyrazol konnte ich jene Beobachtung bestätigen, wonach schon bei Anwendung von Jodmethyl neben einer normalen Addition eine Verdrängung des 5—Chloratoms durch J sich bemerkbar macht.

*) Auch bei Zusatz von $FeSO_4$, vgl. Bamberger Ber. 32,346.
**) Annal. 320 S. 24, Ber. 33, S. 2612.
***) Ber. 22, S. 2603/4.



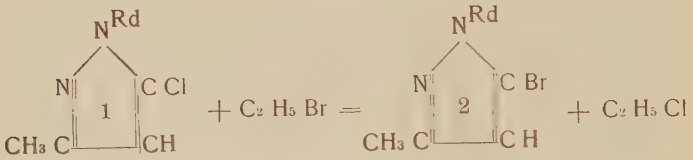
Alle diese Jodmethylate sind durch Chlorsilber leicht in die korrespondierenden Chlormethylate überführbar:

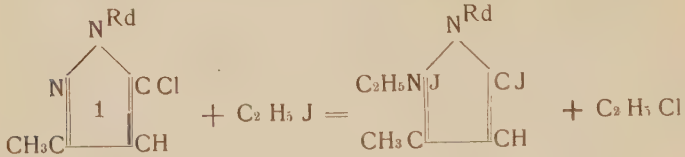


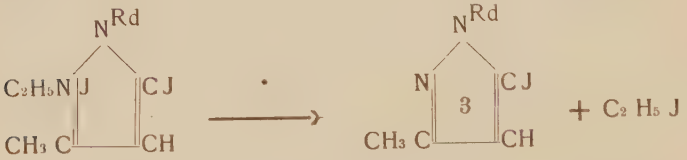
Beim Erhitzen erhält man nach der allgemeinen Reaktion quaternärer Ammoniumsalze unter Abspaltung von Jodalkyl die zu Grunde liegenden tertiären Basen zurück. Unter Berücksichtigung aller dieser Umstände sowie der Substituierbarkeit der 4—Stellung war ich bestrebt, diesen Erfahrungen eine gewisse Nutzanwendung zu verleihen, indem ich nachweisen wollte, dass man durch ein kombiniertes Verfahren imstande ist, alle theoretisch möglichen Isomerieen zu erschöpfen. Folgende Tabelle möge diesen Gedankengang etwas veranschaulichen:

Durch direkte Substitution:

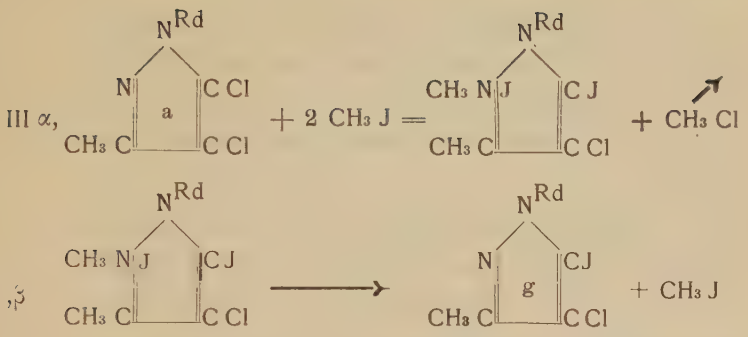
1 und 2 sind aus dem entsprechenden Pyrazolon mit Hülfe von $POCl_3$ bzw. $POBr_3$ ohne weiteres zugänglich. Dagegen ist freilich POJ_3 als solches nicht bekannt; es wäre jedoch denkbar, dass ein Gemisch von $POCl_3$ mit einem Jodmetall wie KJ oder CaJ_2 in diesem Sinne wirken könnte, sodass auch 3 in analoger Weise entstehen würde. 2 und 3 sind sicher zu erhalten durch Einwirkung von $C_x H_{2x+1} Br$ resp. $C_x H_{2x+1} J$, auf 1 und zwar direkt oder indirekt über das hierbei resultierende Brom- resp. Jodmethylat, bei welchem die 5 Stellung mit Br bezw. J besetzt ist:

I 

II, α 

β 

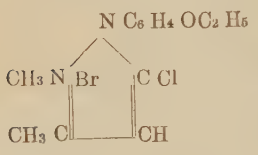
Einige der Isomeren liessen sich auch auf verschiedenen Wegen erhalten. So z. B. konnte man g ausser durch direkte Substitution aus 3 auch aus a mittelst Jodmethyl gewinnen:



Diese Hinweise mögen zur Erläuterung des Prinzips genügen. Durch die Pfeile wollte ich teils genetische Beziehungen andeuten, teils auf Isomerie hinzeigen. Ich habe nicht alle diese Verbindungen dargestellt, da mir lediglich daran lag, die Ausführbarkeit der Methode darzutun, sondern mich auf 3 Fälle beschränkt, an denen ich nachweisen konnte, dass erstens eine direkte Substitutation auch mit Jod realisierbar ist (s. o.), zweitens 5 Jodpyrazole mindestens indirekt zugänglich und existenzfähig sind und drittens die erwarteten Isomeren auch wirklich erhalten werden können. Die Gleichungen II α,β u. III α,β liessen sich experimentell stützen. Die letztere Verbindung g erwies sich als isomer mit c.

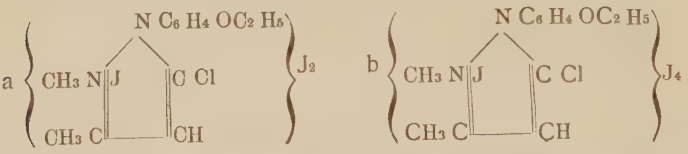
Das bereits oben erwähnte Chlormethylat des Chlorpyrazols wurde etwas näher untersucht. Es liefert mit Quecksilberchlorid und Pikrinsäure harzartige Fällungen. Arbeitet man jedoch in stark verdünnter Lösung und leitet man die Abkühlung besonders sorgfältig, so kann man beide Doppelsalze in schönen Kristallen (Spiessform) erhalten. Charakteristisch ist weiterhin das Verhalten des Chlormethylats geegen Brom und Jod. In beiden Fällen wird nämlich das am Stickstoff (2) befindliche Chloratom verdrängt und durch Br. bezw. J. ersetzt, gleichzeitig

erfolgt noch eine Addition beider Halogene. Man erhält z. B. mit Brom ein Brommethylat, welches ausserdem zwei Atome Brom lose gebunden enthält. Die letzteren werden leicht an schweflige Säure abgegeben unter Bildung des einfachen Brommethylats:



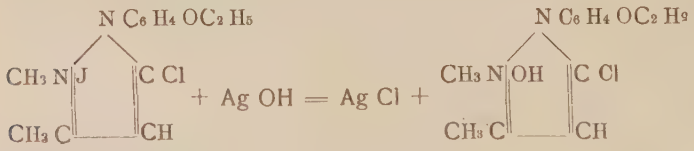
Ganz die gleiche Verbindung erhält man durch direkte Einwirkung von Brommethyl auf das Chlorpyrazol infolge einfacher Addition.

Mit konzentrierter Jod-jodkaliumlösung resultieren zwei Perjodide. Das eine a) entspricht genau dem Perbromid, enthält also 2 Atome Jod lose gebunden; das zweite (b) erwies sich als eine Verbindung mit 4 Atomen Jod. Pasternack erhielt nur dieletztere (Ber. Bd. 32, S. 2908).



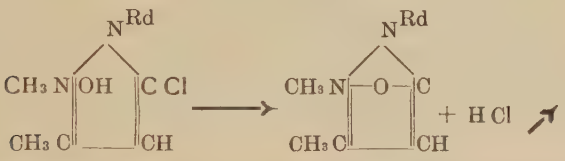
Gegenüber den ätzenden Alkalien (Na OH, KOH) verhielt sich das Chlormethylat ganz entsprechend wie das Phenylderivat; als Endprodukt entstand das Äthoxyantipyrin, welches von Grenzfelder* analog dem Antipyrin durch direkte Methylierung des 1 Phenetyl 3 Methyl 5 Pyrazolons erhalten worden war.

Feuchtes Silberoxyd setzt aus dem Chlormethylat die entsprechende quaternäre Base in Freiheit:

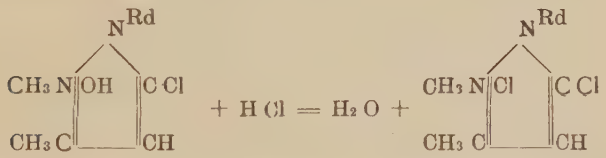


*) Dissertation Jena 1894. S. 32.

deren Anwesenheit sich durch die sehr stark basische Reaktion (Silbernitrat wird zerlegt) dokumentiert. Es war gerade diese Reaktion vorzüglich geeignet, einen genaueren Einblick in den Mechanismus dieses Vorgangs zu gewinnen, da sie hier in zwei Phasen verläuft, welche der Beobachtung zugänglich sind, was bei Anwendung von Ätzlauge nicht möglich ist. Die freie quaternäre Base zersetzt sich allmählich beim Erwärmen unter Abspaltung von HCl und Bildung von Antipyrin.



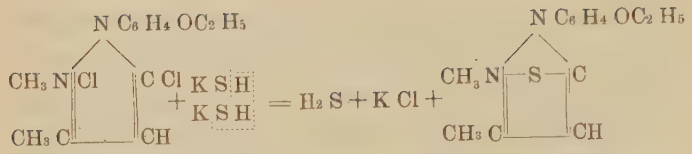
Die erstere setzt sich gleich mit einer äquivalenten Menge der Ammoniumbase in Chlormethylat um:



Michaelis und Behn* haben diese Verhältnisse klar gelegt. Ich konnte den Sachverhalt nur bestätigen, indem ich gleiche Mengen Chlormethylat und Antipyrin erhielt, wovon das letztere sowohl in heissem Ligroin als auch Benzol löslich war, während das erstere zurück blieb.

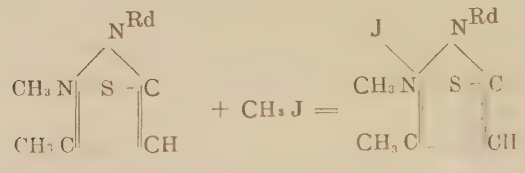
Die von Michaelis** angeregte Einwirkung von Kaliumsulfhydrat auf 5-Chlor*** Pyrazol 2-Chlormethylate, welche zur Entdeckung des Thiopyrins führte, habe ich auch beim vorliegenden Chlormethylat ausgeführt. Ich konnte so in glatter Weise das entsprechende 2,5 Thioderivat erhalten:

*) Ber. 33, S. 2595. **) Ber. 33.2873; Anm. 320. S. 2,4.
***) Allgemein 5 Halogen- 2 Halogenalkylate.



Der entstandene Körper war in allen seinen Eigenschaften dem von Bindewald erhaltenen analog. Von Salzen ergab sich das jodwasserstoffsaure als am besten krystallisierend.

Ähnlich wie das Antipyrin nach Knorr* mit Jodmethyl schon bei relativ niedrigen Temperaturen unter Bildung sog. Pseudojodalkylate reagiert, gelang auch bei meinem Körper die Bildung eines entsprechenden Additionsproduktes

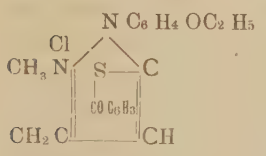


Der charakteristische Unterschied zwischen Antipyrin- und Thiopyrinverbindung ergab sich sofort bei der trockenen Destillation.

Während sich bei den Pseudojodalkylaten* Knorrs bekanntlich dasselbe Jodalkyl wieder abspaltet, das angelagert war, unter Rückbildung des Antipyrins, wird beim Thiopyrin** das am Stickstoff befindliche Jodalkyl entfernt, wobei sich ein Thioäther bildet. Das Antipyrin ist also in der Hitze beständiger als das Thiopyrin, welches die Neigung aufweist, in sein Isomeres überzugehen, eine Erscheinung, welche sowohl bei der Destillation des Chlor- oder Jodmethylats als auch der Thiopyrins selbst hervortritt. Die Reaktionsweise meines

*) Ann. 294. Heft 1, ebendaselbst.
**) Ann. 320, S. 25.

Thiopyrins lieferte eine Bekräftigung dieses allgemein gültigen Verhaltens. Ich versuchte alsdann ein Additionsprodukt von Thiopyrin und Benzoylchlorid zu erhalten. Ein solches erschien



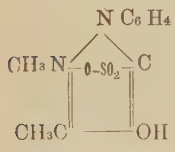
mir deshalb nicht unwichtig, als ich daran feststellen wollte, wie sich dasselbe bei der Destillation im Vokuum verhalten würde, was bisher noch nicht untersucht zu sein scheint. Bindewald* erwähnt nur die Spaltung mit Ätzlauge. Beim entsprechenden Antipyrinderivat konstatierte Knorr,** dass eine zweifache Spaltung eintritt, Leider war es mir nicht möglich, meine Absicht auszuführen, weil das bezügliche Additionsprodukt nicht in reinem Zustande isoliert werden konnte. Das leicht zugängliche Bindewald'sche Derivat dürfte sich demnach mehr zum Studium empfehlen.

Ähnlich unerfreuliche Eigenschaften boten die Additionsprodukte von Thiopyrin mit Cl und Br. Reinigung durch Krystallisation war ohne Zersetzung resp. Halogenabgabe nicht ausführbar und daher unzulässig. Den Daten der Analysen nach möchte man geneigt sein, eine Addition von 4 Atomen Cl bezw. Br. anzunehmen, welche aber so lose gebunden erscheinen, dass das Halogen schon teilweise freiwillig, noch mehr an Lösungsmittel abgegeben wird.

Auf die Oxydationsfähigkeit des Schwefels im Thiopyrinmolekül ist schon in der Originalabhandlung von Michaelis*** hingewiesen worden. Sie gilt offenbar allgemein. Es hat sich jedoch gezeigt, dass die Wahl des Oxydationsmittels nicht ohne Einfluss bleibt. Das bequemste Mittel stellt zweifellos konz.

*) Dissertat. Rostock 1902, S. 45, Ann. 320, S. 14.
**) Ann. 293, S. 44.
***) Ann. 320, S. 18.

Wasserstoffperoyd dar. Salpetersäure sowie Kaliumpermanganat und Schwefelsäure dürften auch stets zum Ziele führen, um das als 2,5 Oxythiopyrazol oder kurz als Trioxyd bezeichnete Produkt

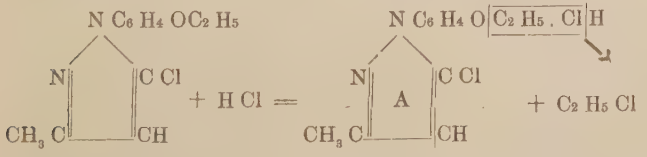


zu erhalten, in diesem Falle das 1 Phenetyl, 2,3 dimethyl, 2,5 oxythiopyrazol, während Chlorgas zuweilen, unreine chlorhaltige Verbindungen anderen Charakters und anderer Zusammensetzung liefert. Diese Beobachtung machte zuerst Herr Kaute bei dem Tolylderivat und mir selbst erging es gerade so. Mit Bromwasser hingegen und Kaliumpermanganat in saurer Lösung gelang mir die Reaktion glatt.

Ich kehre jetzt wieder zum Chlorpyrazol zurück. Man konnte auch an die Möglichkeit einer Substitution im Phenylkern denken. Hierbei war zunächst in Betracht zu ziehen, dass man die 4 Stellung im Pyrazolkern besetzt haben musste, denn sonst war es zweifellos, dass zunächst diese substituiert werden würde und erst später der Phenylkern in Wirksamkeit träte, sodass entweder ein Monosubstitutionsprodukt (Pyrazolkern) ooder ein Disubstitutionsprodukt (Pyrazol- und Benzolkern) oder ein Gemisch beider resultierte, welches unter Umständen schwierig trennbar sein konnte. Bei diesen Erwägungen hatte ich speziell die Halogene im Auge, denn andere saure oder neutrale Reste hatte ich weder in 4. Stellung eingeführt noch besass ich ein Urteil darüber, ob dieselben in den Benzolkern eintreten könnten oder je nach Umständen sich leichter oder gar nicht in dem einen resp. anderen Kern substituieren liessen. Ich ging also vom 4,5 Dichlorpyrazol aus und versuchte weiter Chlor einzuführen. Es waren nunmehr wieder die Ergebnisse früherer Arbeiten zu berücksichtigen. Dieselben hatten gezeigt,

dass die Parastellung im Benzolkern bei der Substitution die bevorzugte ist.* Ferner hatte Pasternack** beim Phenylderivat als Endprodukt der Chlorierung einen Körper erhalten, welcher im Benzolkern nur 1 Chloratom enthielt, woraus man schliessen musste, dass der Benzolkern einer weiteren Substitution nicht fähig ist. Mit diesen Tatsachen lässt es sich gut vereinen, dass bei meinem Chlorpyrazol die Reaktion nicht gelang. Ich erhielt ein Harz von der Konsistenz des venetianischen Terpentins. Dasselbe war nicht zum Erstarren zu bringen, ebenso gelang es nicht daraus mit Hilfe der verschiedensten Lösungsmittel eine charakterisierbare Verbindung zu isolieren. Es schien von Wichtigkeit, festzustellen, ob bei dem Pasternack'schen Körper das Chloratom in Parastellung eingetreten sei, was von vornherein die grösste Wahrscheinlichkeit für sich hatte, jedoch damals nicht bewiesen worden war. Die in dieser Hinsicht von mir angestellte Versuche gab ich auf, da inzwischen dieser Beweis von anderer Seite über das p. Chlorpenylhydrazin geführt worden ist.

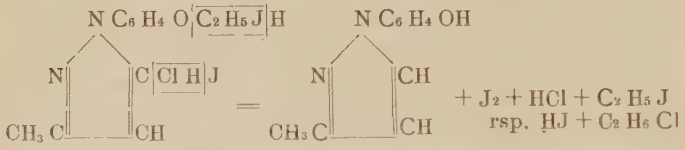
Infolge der für eine Substitution im Benzolkern ungünstigeren Konstellation sah ich von weiteren Versuchen ab und wandte mich der Verseifung der Oxäthylgruppe zu. Dieselbe erfolgte mit konzentrierter Salzsäure besonders glatt und quantitativ und führte zum 1 Phenoxy 3 Methyl 5 Chlorpyrazol:



Letztere Base ist der ersteren in allen Stücken sehr ähnlich, nur repräsentiert sie alle Eigenschaften eines Phenols, besitzt

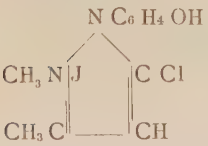
*) Ber. 33, S. 2600.
**) Ber. 32, S. 2411.

daher einen beträchtlich höheren Schmelzpunkt und löst sich leicht in Alkalien auch Ammoniak unter Bildung entsprechender Phenolsalze, welche in typischer Weise durch Kohlensäure wieder zerlegt werden. Die Verbindung ist übrigens, allerdings auf ganz anderem Wege, schon von Behn* erhalten worden, nämlich aus dem 1 p. Phenylamido 3 Methyl 5 Chlorpyrazol über die bezügliche Diazoverbindung nach der Sandmeyer'schen Reaktion. Ich nahm darauf auch die Spaltung mit Jodwasserstoffsäure vor, um zu sehen, ob hierbei vielleicht sekundär gleichzeitig eine Reduktion unter Bildung der zur Verbindung:



Trotz mehrfacher Versuche bekam ich stets nur das Chlorpyrazol, nur in einem Falle gewann ich eine minimale Menge einer halogenfreien Substanz vom Schmelzpunkt 200°, erhielt dieselbe aber bei den späteren Versuchen sowohl mit 20% als auch höchst konzentrierter Jodwasserstoffsäure (nach Zeissl) nie mehr wieder.

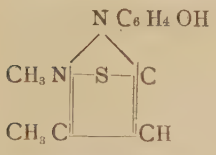
Die Anlagerung von Jodmethyl an das 1 Oxyphenyl 3 Methyl 5 Chlorpyrazol gelingt ebenso leicht wie bei der Phenoläther-verbindung.



Das so erhaltene Jodmethylat unterscheidet sich von der Phenetolverbindung durch leichte Löslichkeit in schwach alkalischer Flüssigkeit. Ausserdem krystallisiert es aus Wasser mit 1 aq., während das andere wasserfrei erscheint. Durch Einwirkung von K S H erhielt ich in

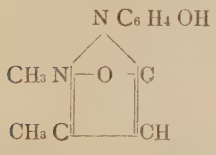
*) Ber. 33, S. 2602.

recht guter Ausbeute die Thiopyrinverbindung, welche sich auch

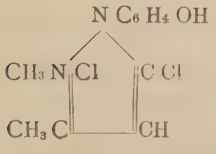


direkt aus dem oben erwähnten Thiopyrin mit konzentrierter Salzsäure erhalten lässt. Nachholen muss ich, dass man ebenfalls das oben erwähnte Jodmethylat direkt aus dem Phenetolderivat mit Jodwasserstoffsäure darstellen kann. Beim ähnlichen Versuch mit H Cl, gewann ich hauptsächlich das Chlorpyrazol (A) neben sehr geringen Mengen des quaternären Salzes.

Erheblichen praktischen Schwierigkeiten begegnete ich, als ich vermittelst alkoholischer Kalilauge aus dem Jodmethylat das korrespondierende Antipyrin gewinnen wollte:



Nur einmal gelang es mir, dasselbe krystallinisch zu bekommen. Bei allen weiteren Versuchen resultierte nur ein Öl; die näheren Einzelheiten finden sich im experimentellen Teile. Als physikalisch bemerkenswert erscheint mir die offenbar bislang in keinem ähnlichen Falle beobachtete Unlöslichkeit dieses Antipyrins in Benzol, Toluol und Ligroin. Die erwähnte krystallinische Verbindung lieferte mir



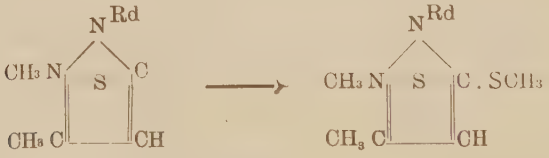
nicht das Jodmethylat, sondern das Chlormethylat, welches ich auch bei weiteren Versuchen stets bevorzugte.

Mein Schlusswort gilt einer gewissen Stellungnahme zur Konstitutionsfrage des Antipyrins und der analogen Schwefel- und Selenverbindungen. Bei meinen Formelbildern habe ich die Auffassung von Michaelis zum Ausdruck gebracht und möchte nunmehr näher begründen weshalb ich diese der von Knorr

gegenüber bevorzuge. In seiner jüngsten Ablehnung jener Formel,* die er doch selbst zuerst in Diskussion zog, wiederholt Knorr lediglich seine früheren Argumente, gerade als ob dieselben übersehen worden seien. Ganz im Gegenteil sind sie aber in jeder Beziehung berücksichtigt worden, obwohl zwei seiner Begründungen durch neuere Untersuchungen hinfällig zum mindesten aber zweifelhaft wurden. Knorr sagt: Antipyrin müsste sich als Phenolbetain analog der von Griess bei seinen Betainen beobachteten Umwandlungen in das isomere 1 Phenyl 3 Methyl 5 Methyloxypyrazol umlagern:

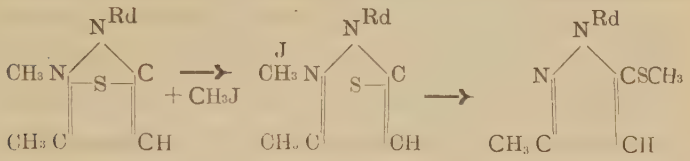
Hiergegen lässt sich natürlich nichts einwenden.

Beim Thiopyrin aber findet gerade die Reaktion in diesem Sinne statt, und zwar annähernd quantitativ.



Das Verhalten der betreffenden Anilo- und Iminopyrazole, welche die grösste Ähnlichkeit in ihrer Reaktionsweise mit dem Thiopyrin verraten, unterliegt zur Zeit nach der Untersuchung, dürfte aber aller Voraussicht nach auch bei diesen bestätigt werden. Ganz gleich liegen die Verhältnisse bezüglich der trockenen Destillation der Pseudojodalkyate. Beim Antipyrin wird das angelagerte Jodmethyl abgespalten, beim Thiopyrin hingegen wie bei der Aniloverbindung das am Stickstoff be-

findliche Jodakyl, wobei die gleichen Produkte entstehen, wie oben bei der trockenen Destillation der Stammsubstanzen selbst.



Man könnte so leicht in Versuchung kommen, zweifelhaft zu werden, ob dem Antipyrin vielleicht infolge dieser Abweichung eine andere Konstitution zukäme als jenen Verbindungen. In dieser Hinsicht erscheint eine Beobachtung sehr wichtig, welche Knorr bei der Destillation des Benzoylphenyl-methylpyrazolon-jodmethylats* gemacht hat. Dasselbe zerfällt nämlich hauptsächlich in Benzoyl-phenyl-methylpyrazolon und Jodmethyl, also ganz analog wie das Thiopyrinjodmethylat.

Da dieses Jodmethylat in das entsprechende Chlormethylat überführbar ist (durch einfache Ersetzung des Jodatoms am Stickstoffe durch Cl), wobei eine Umlagerung ausgeschlossen erscheint, und dieses Chlormethylat, wie Knorr einwandsfrei nachwies, identisch ist mit dem Additionsprodukt von Antipyrin und Benzoylchlorid, so wird man demselben füglich dieselbe Konstitution zuerteilen müsen, wie diesem Additionsprodukt oder was dasselbe ist, wie den Pseudojodalkylaten. Damit ist aber die Knorr'sche Regel von der Abspaltung der angelagerten Elemente durchbrochen. Auch beim Chlormethylat tritt die

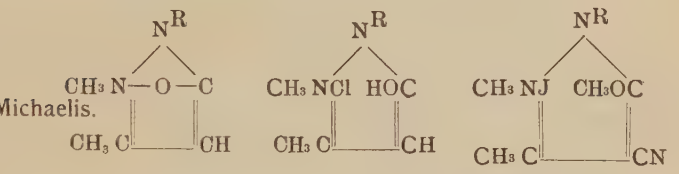
* Anm. 293, S. 45.

angegebene Spaltung ein, wenn auch weit mehr zurücl tretend im Verhältnis zur Abspaltung des Benzoylchlorid. Eine Schlussfolgerung ist natürlich nur unter der Voraussetzung zu ziehen, dass die Anlagerung des Säurechlorids in analoger Weise stattfindet wie die des Halogenalkyls. Dann aber könnten diese Ausnahmen, wenn überhaupt, nur zu Gunsten der Phenolbetainformel gedeutet werden. Dessen ungeachtet ist dieser Schluss nicht gezogen worden. Vielmehr hat Michaelis* selbst die Bezeichnung für ungeeignet erklärt und dafür den Begriff der 2—5 Bindung eingeführt. Damit fielen eigentlich die Einwände Knorrs von selbst weg, denn diese galten doch nur den Resultaten der Vergleichung mit dem Griess'schen Körper. Dass das Antipyrin sich mit diesem in wesentlichen Beziehungen nicht deckt, ist nicht angefochten worden. Dieser Schluss also erscheint völlig berechtigt, nicht aber der, dass damit der Begriff einer Brückenbindung überhaupt abgetan sei. Eine solche Konsequenz aus einer Vergleichung mit einer Verbindung zu ziehen, welche sich eben zum Vergleich wenig eignete, erscheint zu weit gegangen. Michaelis betont ausdrücklich als charakterisches Merkmal der 2—5 Bindung das Vorhandensein zweier gleichsam in einander geschobener Fünfringe, wovon der sauerstoffhaltige einen Isoxazolring darstellt. In der Tat ist vorläufig keine einzige Reaktion* zu verzeichnen, welche sich mit Hilfe der von Michaelis bevorzugten Formel nicht ebenso gut erklären liesse, wie mit der Knorr'schen, wohl aber gibt es eine ganze Anzahl, welche entschieden zu Gunsten der 2—5 Bindung sprechen, so z. B. erscheint die Konstitution des salzsauren

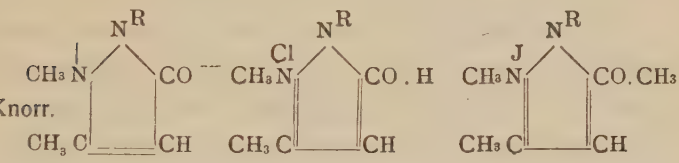
*) Anm. 320, S. 3.

Antipyrins, welche selbst Knorr für die einzig wahrscheinliche bezeichnete, ferner die Bildung von Antipyrin und Thiopyrin aus den Halogenalkylaten der 5-Chlorpyrazole viel warscheinlicher. Namentlich lassen sich die oft nach so verschiedener Richtung verlaufenden Spaltungen der Pseudojodalkylate wie überhaupt deren Bildung in annehmbarerer Weise verstehen, z. B.:

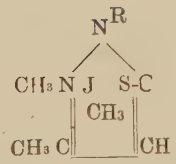
Michaelis.

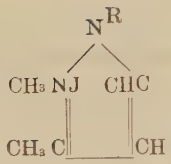


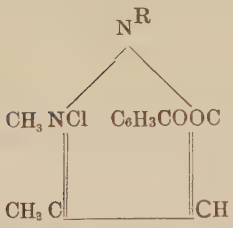
Knorr.

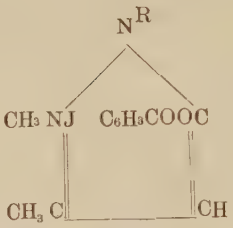


Nach Michaelis erklären sich sowohl die Salzbildung als die Addition von Jodalkyl an Antipyrin in ganz analoger Weise derart, dass beide Male die Bindung zwischen N und O aufgespalten wird und darauf das negative Radikal an den Stickstoff, das positive an den Sauerstoff tritt. Es wird also mit Säure wie mit Jodalkyl jene Spaltung möglich, welche mit H und O nicht ausführbar ist, weil eben das hypothetische Phenolammoniumhydroxyd nicht existenzfähig erscheint. Bei Knorr stellen sich die gleichen Reaktionen nicht ganz so einfach dar, ausserdem müsste noch ein Bindungswechsel angenommen werden. Noch günstiger liegen die Verhältnisse für die Annahme der Brückenbindung bei der Spaltung der Anlagerungsprodukte von Jodalkyl sowie von Säurechloriden an Antipyrin.

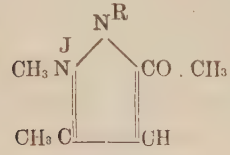
I. 

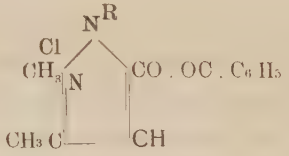
II. 

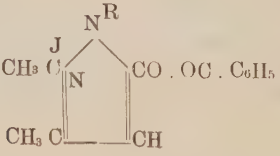
III. 

IV. 

Aus vorstehenden Formeln ergibt sich infolge räumlicher Nachbarschaft ohne weiteres, dass nach den jeweiligen Umständen die an Stickstoff gebundenen Elemente ebenso gut abgespalten werden können, wie die angelagerten. Der erstere Fall erfolgt bei I ausschliesslich bei IV fast ausschliesslich bei III in geringem Masse, der zweite bei II völlig bei III grösstenteils. Es richten sich diese Verhältnisse lediglich nach der relativen Beständigkeit des Entstehungs-Produktes bei der betreffenden Temperatur. Dieselben Vorgänge würden nach Knorr durch die Formeln wiedergegeben:



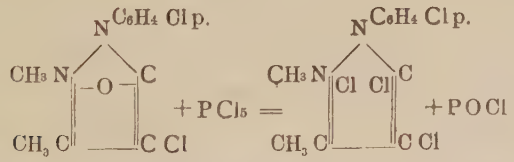




Wiederum findet man hier infolge der räumlichen Entfernung die verschiedene Reaktion im einen oder anderen Sinne nicht so durchsichtig. Beim Nachdenken darüber, wie die 2.5 Bindung weiterhin bekräftigt werden könnte, kam ich auf folgende Idee: Wenn ein Isoxazolring vorliegt, so liesse sich dieser vielleicht infolge der eigentümlichen Konstellation leichter aufspalten etwa im Sinne der Ätherspaltung:

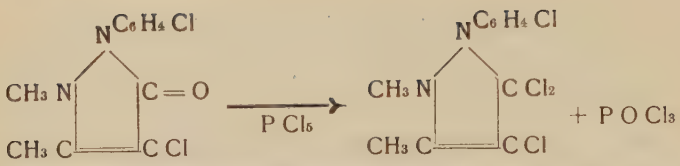
$$C_2H_5OC_2H_5 + PCl_5 = 2\,C_2H_5Cl + POCl_3$$

Man würde dann beim Antipyrin mit Hilfe von PCl_5 zum Antipyrinchlorid gelangen können, während unter Zugrundelegung der Knorrschen Formel eine isomere Verbindung zu erwarten wäre, die erstere dagegen nur durch eine darauf folgende Umlagerung erklärbar erschiene, also jedenfalls erst auf Grund einer weiteren Hypothese. Um Komplikatonen vorzubeugen wäre es ratsam, die 4 Stellung mit Chlor zu besetzen und ebenfalls die Para-Stellung im Benzolkern, dann wäre die grösstmöglichste Wahrscheinlichkeit für die Spaltung mit PCl_5 erreicht:



Die gleiche Verbindung* würde auf anderem Wege leicht darstellbar sein (aus 4 Cl Antipyrin + $POCl_3$ oder aus dem Pasternack'schen Dichlorpyrazol durch Überführung dessen Jodmethylats in das Chlormethylat) und daher dem Vergleiche zugänglich sein. Nach Knorr wäre zu erwarten:

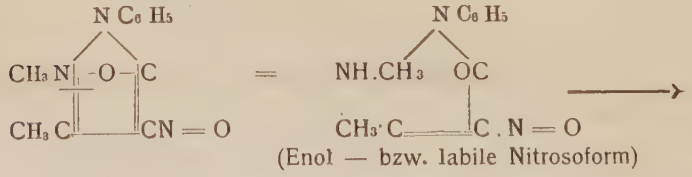
*) Der Name desselben wird sein: 1 Parachlorpenyl 2,3 methyl 4 chlor 2—5 oxpyrazol.



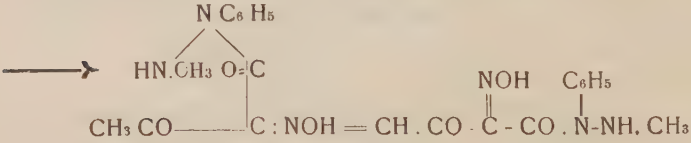
Alles in allem läuft die endgültige Entscheidung bezüglich der Antipyrinformel auf einen einwandfreien Beweis einmal der Stellung des Sauerstoffes, also ein lediglich sterisches Moment hinaus, andererseits gilt es, in unanfechtbarer Weise darzutun, dass der Sauerstoff entweder in Verbindung mit Stickstoff steht oder nicht. Unter Berücksichtigung der eingangs auseinandergesetzten leichten Verschiebbarkeit der Bindungen in Pyrazolsystemen erhellt die Schwierigkeit einer absolut sicheren Entscheidung ohne weiteres.

Auch die Spaltung des Nitrosoantipyrins, welche von Knorr als besonderer Beweis seiner Formel angeführt wird, ist genau so einfach und ungezwungen auf Grund einer 2—5-Bindung des Sauerstoffatoms zu verstehen. Der Vorgang lässt sich zweckmässig in zwei Phasen zergliedern.

I Hydrolytische Aufspaltung durch KOH, vorbei infolge des Übergangs des 5wertigen Stickstoffs in den 3wertigen die angegebene Valenzverschiebung eintreten muss.

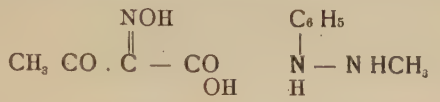


(Enol — bzw. labile Nitrosoform)

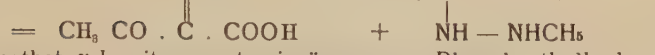


(keto — bzw. stabile Isonitrosoform)

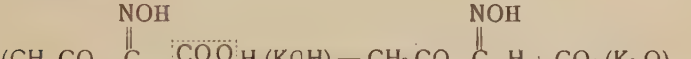
II. Das überschüssige Alkali veranlasst Säurespaltung des α Isonitroso acetessigesterderivats:



a) b)



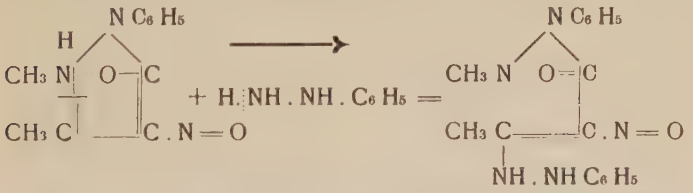
Hypothet. α Isonitrosoacetessigsäure symm. Phenylmethylhydrazin a durfte nach Analogie der Unbeständigkeit der freien Acetessigsäure sofort das entsprechende Aceton liefern, welches sich wahrscheinlich auch isolieren und als solches charakterisieren lassen dürfte.



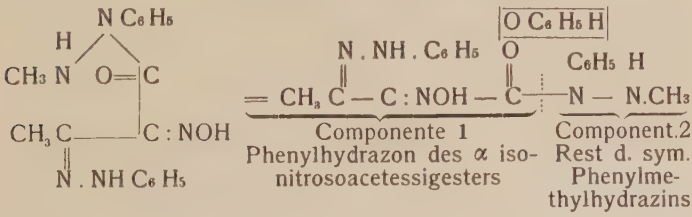
Eine andere Eventualität möchte infolge der Beständigkeit der Oxime gegen Alkali einerseits und der Abwesenheit eines wasserentziehenden Mittels andrerseits nicht in Frage kommen

($CH_3 CO . CHO$ ev. $CH_3 CO CN$)

Die Spaltung des Nitrosoantipyrins vermittelst Phenylhydrazin, verläuft streng parallel, jedoch nur in einer Phase, weil naturgemäss diese relat. schwache Base nicht imstande ist, das primäre Reaktionsprodukt weiter zu verändern.



Hieraus infolge Wanderung eines H.atoms (Übergang der labil. Nitroso in die stabile Isonitrosoverbindung)



Componente 1 Phenylhydrazon des α isonitrosoacetessigesters

Component.2 Rest d. sym. Phenylmethylhydrazins

Angesichts der bei der Spaltung mit KOH gemachten Beobachtungen kam eigentlich die Möglichkeit, dass Phenylhydrazin in ganz der nämlichen Weise wirken würde, zu allernächst in Betracht, sodass es auffällt, weshalb Knorr das Nächstliegendste nicht zuerst zur Erklärung heranzog.

Experimenteller Teil.

Darstellung von Phenetylhydrazin,

$$C_6H_4 \cdot \begin{matrix} O\,C_2H_5 \\ .\,NH\,.\,NH_2 \end{matrix} - \left(C_8H_{12}N_2O \right)$$

Die Darstellung des Phenetylhydrazins ist nach den beiden für aromatische Hydrazine allgemein gültigen Metoden von V. Meyer einerseits und E. Fischer andrerseits möglich und wurde zuerst von Stolz* bald darauf auch von Altschul** praktisch ausgeführt. Stolz reduziert (nach V. Meyer) das Phenetyldiazochlorid $C_6H_4 \begin{matrix} O\,C_2H_5 \\ N:N\,Cl \end{matrix}$ mit Zinnchlorür in salzsaurer Lösung direkt zu Phenetlylhydrazin $C_6H_4 \begin{matrix} O\,C_2H_5 \\ NH\,.\,NH_2 \end{matrix}$, H Cl und zerlegt das Salz mit konzentrierter Alkalilauge. Altschul kondensiert Phenetyldiazochlorid mit Natriumsulfit zu phenetyldiazosulfosaurem Natrium

$$C_6H_4 \begin{matrix} OC_2H_5 \\ N:N \end{matrix} \overline{|Cl + Na|} . SO_2\,ONa = Na\,Cl + C_6H_4 \begin{matrix} O\,C_2H_5 \\ N:N\,.\,SO_3Na \end{matrix},$$

reduziert dieses in essigaurer Lösung zu $C_6H_4 \begin{matrix} OC_2H_5 \\ N_2H_2 \end{matrix} SO_3Na$ und macht beim Versuche, dieses Salz in entsprechender Weise wie das phenylhydrazinsulfonsaure Natrium mit wässriger

*) Ber. 25, 1663 ff.
**) Ber. 25, 1842 ff.

Salzsäure zu spalten, die Erfahrung dass die Reaktion hier in wässriger Lösung anders verläuft..* Er weist dann nach, dass die Abspaltung des Sulfosäurerestes in alkoholischer Lösung mit Salzsäure glatt gelingt. Das so erhaltene salzsaure Phenetylhydrazin behandelt er ebenso wie Stolz mit Alkalilauge, um die freie Base zu gewinnen. Leider wird von beiden Autoren keine Angabe über die Ausbeuten gemacht, so wünschenswert auch eine solche Mitteilung erscheinen musste. Um über diesen Punkt ein annäherndes Urteil zu gewinnen, stellte ich nach beiden Metoden je drei Versuche an, wobei ich zunächst die bezüglichen Mutterlaugen unberücksichtigt liess, dann aber dieselben teils durch Aussalzen mit Kochsalz teils durch wiederholte Kristallisation erschöpfte.** Meine Erfahrungen waren folgende:

I. Das Verfahren von Altschul liefert gleichmässige und zuverlässige Ausbeuten, welche allerdings selbst bei sorgfältiger Arbeit nie 35% an Phenetylhydrazin überschreiten.***

II. Das Verfahren nach Stolz giebt unsichere Resultate. Im Falle des Gelingens erhält man bis zu 50% Phenetylhydrazin; ebenso wohl ereignet es sich auch, dass die Darstellung ohne ersichtlichen Grund gänzlich missglückt. Die Bemerkung Altschuls betreffs ungünstiger Erfolge bei Anwendung dieser Metode fand ich demnach bedingungsweise sehr berechtigt. Der erwähnte Misserfolg trat bei mir erst dann in Erscheinung, wenn ich versuchte, aus dem Rohprodukte, welches man durch Reduktion der Phenetyldiazochloridlösung mit einer Lösung von

---

*) Ber. 25, 1845 ff.

**) Auf die näheren Einzelheiten dieser Versuche einzugehen, würde mich zu weit führen.

***) Die Prozentzahl ist auf das angewandte Phenetidin bezogen.

Zinnchlorür in konzentrierter Salzsäure erhält, die freie Base mit Alkalilauge abzuscheiden. Glückt das Experiment, so entstehen zwei deutlich getrennte Schichten: Das Hydrazin schwimmt als braunrotes Öl über der spez. schwereren konzentrierten Alkalilauge. Tritt jedoch eine milchige emulsionsartige Mischung ein, so ist die Operation misslungen. Gleichzeitig konnte ich hierbei stets eine merkliche Entwicklung von Ammoniak konstatieren. Sofern nur diese Abspaltung stattfindet, wäre es leicht, den Vorgang zu erklären. Indessen dürfte erfahrungsgemäss und mit Recht eine derartige blosse Vermutung ohne entsprechende experimentelle Basis und analytische Belege keinerlei Wert besitzen. Das milchige Reaktionsprodukt lässt sich nur schwer absaugen und es verbleibt eine schleimige, harzige Masse, woraus nur minimale Mengen Phenetylhydrazin extrahierbar sind. Der Rückstand verharzt ebenso wie dieses binnen wenigen Stunden an der Luft. Im Hinblick auf die Unsicherheit des Erfolges glaubte ich bei so wenig erfreulichen Eigenschaften von einer Untersuchung dieser schleimigen Substanz absehen zu dürfen. Dagegen habe ich mich bemüht, dem Grunde der eigenartigen Zerfetzung nachzugehen. Versuche derselben durch Verwendung von verdünnter Alkalilauge, von Kaliumkarbonat, schliesslich von Natriumbikarbonat vorzubeugen, blieben erfolglos. Da die Art des Alkalis sich als belanglos erwies, gab ich die Schuld der Beschaffenheit des Rohprodukts und suchte dieses durch Krystallsation geeigneter zu machen. Die breiartige Reduktionsmasse wurde nach dem Abpressen in möglichst wenig Alkohol bei Wasserbadtemperatur gelöst. Diese Lösung, von zurückgebliebenen anorganischen Salzen abfiltriert, zeigte eine dunkelgrünbraune Farbe und erstarrte beim Abkühlen zu einer festen grauweissen Masse. Nach dem Absaugen und

Waschen mit Äther hinterblieb ein schneeweisses Salz. Trotzdem trat auch bei diesem in einem Falle Zersetzung durch Kalilauge ein. Überdies bringt die Krystallisation bei der Leichtlöslichkeit des Salzes grosse Verluste mit sich. Die Mutterlaugen sind zu weiteren Krystallisationen nicht verwendbar; denn sie zersetzen sich sowohl bei freiwilliger Verdunstung als in noch höherem Grade beim Eindampfen.

Auf Grund solcher Erfahrungen zog ich vor, nach den Angaben von Altschul zu arbeiten und teile nachstehend jene Vorschrift mit, welche mir die besten Ausbeuten lieferte.

100 g frisch im luftverdünntem Raum destilliertes p. Phenetidin werden mit einer Mischung von 70 ccm. konz. Salzsäure (spec. Gew. 1,19) und 250 ccm. Wasser übergossen: es tritt klare Lösung ein. Alsdann fügt man unter beständigem Umrühren allmählich weitere 80 ccm Salzsäure hinzu. Hierbei scheidet sich das Salz zum grössten Teile in flimmernden Kristallschuppen ab, worauf man keine Rücksicht zu nehmen braucht. Man versetzt das Ganze mit 250 g Eis und kühlt ausserdem von aussen mit Eis. Sobald die Temperatur auf ca + 4 bis 5° C. gefallen ist, diazotiert man mit einer Lösung von 56—60 g Natriumnitrit in 120 ccm Wasser, wobei man die Temperatur möglichst unter 10° hält. Das Ende der Reaktion macht sich dadurch bemerkbar dass alles in Lösung gegangen ist. Da jeder Überschuss an Nitrit ungünstig wirkt, so empfiehlt es sich, einen Indkator zu benutzen. Sobald eine Probe der Flüssigkeit, zehn Minuten nach dem letzten Zusatze von Nitrit entnommen und mit etwas Wasser verdünnt, Jodkaliumstärke blauschwarz färbte, hört man auf. Inzwischen hatte ich mir stets eine Lösung von 400 g käuflichem Natriumsulfit in ca. 800 Teilen kochendem Wasser hergestellt und dieselbe auf ca. 10° abgekühlt. Jetzt

fügte ich noch 500 g Eis hinzu und goss die eiskalte Diazochloridlösung unter Umrühren in dünnem Strahle hinein. Schliesslich wurde die Mischung mit einer Ätzkalilauge (1 : 2) bis zur schwach alkalischen Reaktion versetzt, wozu meist 50—60 g genügen) Das Condensationsprodukt scheidet sich sofort in Form eines gelben breiigen Niederschlags ab. Nach dem Absaugen wäscht man mit Eiswasser und krystallisiert aus kochendem Wasser um. Die Mutterlauge darf man vernachlässigen, da sie nur ganz unbedeutende Mengen an Salz mehr enthält, sonst steht es frei mit Kochsalz auszufällen. Die möglichst konzentrierte heisse Lösung wird mit Hilfe eines Heisswassertrichters filtriert und unter beständigem Umrühren auf etwa 4° abgekühlt. So scheidet sich die Hauptmenge des Salzes in schönen gelben Schuppen ab, die Mutterlauge salzt man aus. (Ausbeute nahezu theoritisch) Ich habe die Beobachtung gemacht, dass man einen Überschuss an Alkali tunlichst vermeiden muss, weil die Fällung dadurch dunkler bis tief rotbraun gefärbt wird und beim darauf folgenden Auflösen in heissem Wasser ein Teil als harziger Rückstand hinterbleibt. Die gesamte Ausbeute (man erhält aus 100 g Phenetidin ca. 180 g) erwärmt man mit der fünffachen Menge siedenden Wassers bis die Hauptmenge in Lösung gegangen ist. (Altschul spricht von Lösung und Filtrieren derselben, in Wirklichkeit aber ist die angegebene Menge zur Lösung nicht ausreichend gleichwohl ist es vorteilhaft, nur soviel Wasser anzuwenden weil im Verlaufe der Reduktion Lösung eintritt und eine grössere Konzentration erwünscht ist). Man fügt 90 g Eisessig hinzu und trägt bei Wasserbadtemperatur allmählich in kleinen Portionen 90 g Zinkstaub hinzu, bis eine fast farblose Lösung entstanden ist (ev. fügt man noch kleine Mengen Zinn und Eisessig hinzu, bis dieser Punkt erreicht ist). Die Operation

wird durch häufiges kräftiges Umschütteln wesentlich beschleunigt. Die heisse Lösung des hydrazinsulfosauren Natriums wird mit Hilfe des Dampftrichters direkt in 900 g gesättigte Kochsalzlösung hineinfiltriert und auf 0° abgekühlt. Das Salz scheidet sich unter diesen Verhältnissen fast quantitativ ab, sodass die Mutterlauge unbeachtet gelassen werden darf. Nach dem Absaugen und Nachwaschen mit Eiswasser resultiert eine fast schneeweisse Krystallmasse, die man 2 mal mit Aeteralkohol und 3 mal mit Äther behandelt, um sie schneller trocken zu erhalten. (Ausbeute fast quantitativ) dieselbe wird in möglichst wenig Alkohol gelöst (etwa 1 + 3) und mit 75—100 ccm. Salzsäure (1,19) bis zur völligen Zerlegung erwärmt. Hierbei färbt sich die Flüssigkeit gelb bis hellbraun und gleichzeitig scheidet sich das anorganische Salz beinahe völlig ab. Sobald die anfangs trübe Mischung ganz klar geworden ist, filtriert man heiss mit Hilfe des Dampftrichters und kühlt das Filtrat möglichst rasch bis auf 0° ab. Bei der angewandten Konzentration der Lösung scheidet sich dann das Hydrazinchlorid fast vollkommen krystallinisch ab; durch beständiges Umrühren sorgt man für gestörte Krystallisation. Die Mutterlauge ist meist braungelb gefärbt beim längeren Stehen, mehr noch beim Eindampfen färbt sie sich immer dunkler und ist daher nicht nutzbar zu machen. Auf Zusatz von konzentrierter Salzsäure scheidet sich auch bei niedriger Temperatur wenig mehr ab. Altschul verwendet die doppelte Quantität Alkohol, in diesem Falle ist es nötig, zur völligen Abscheidung auf je 600 g Alkohol erst 120 g und nach dem Abkühlen noch 350 g konz. Salzsäure zuzusetzen. Bei dieser Operationsweise muss man ganz besonders sorgfältig kühlen, sonst färbt sich die Lösung immer dunkler und zersetzt sich unter Gasentwicklung. Wie erwähnt, habe ich es zweck-

mässiger gefunden, nur halb so viel Alkohol anzuwenden, um den Zusatz von Salzsäure ganz vermeiden zu können. Das abgeschiedene Hydrazinsalz zerlegt man ohne vorhergehende weitere Reinigung mit konzentrierter Ätzlauge. Man erwärmt 3 Teile Salz mit 4 Teilen konzentrierter (1 + 2) Natronlauge (resp. 5,6 Teilen Kalilauge) auf dem Wasserbade, es bilden sich alsbald zwei Schichten, wovon die obere rotbraune, ölige die freie Base darstellt, welche beim Abkühlen in Eiswasser in derben gelben Krystallkrusten sich abscheidet. Die Ausbeute beträgt mindestens 25 höchstens 35% (von angewandten Phenetidin) an reinem krystallisiertem Phenetylhydrazin. Die Mutterlauge lohnt nicht der Aufarbeitung, weil die freie Base sowohl in Substanz als auch in Lösung zu leicht verharzt — ein Übelstand, welcher beträchtliche Verluste unvermeidlich macht.

Bei einer nochmaligen Prüfung der Vorschrift von Stolz kam ich in die Lage, mich eines modifizierten Verfahrens zu bedienen, wonach ich recht gute Erfolge erzielte. Da der Diazotierungsprozess in stark saurer Lösung mit Unbequemlichkeiten verbunden ist, so diazotierte ich in üblicher Weise mit der gerade nur erforderlichen Säuremenge auf die oben angeführte Art und suchte dann diese Diazochloridlösung mit Zinnchlorür und Salzsäure zu reduzieren. Stolz giesst die Diazolösung in die konzentrierte Lösung von Zinnchlorür in Salzsäure, diesem Vorschlage war ich auch bis dahin immer gefolgt. Als ich wieder operieren wollte und eine Probe des Diazoproduktes in die Zinnchlorürlösung eintrug, so erfolgte sofort unter stürmisches Reaktion und Gasentwicklung eine anscheinend tiefer greifende Zersetzung, wobei sich ein rotes Öl abschied. Daraufhin schlug ich den umgekehrten Weg ein und fügte die noch etwas mit Eiswasser verdünnte Zinnchlorsürlösung sehr vorsichtig und

allmählich zur diazotierten Flüssigkeit zu. Nach dieser Metode gelang mir die Reduktion glatt und ich erhielt auch in beiden Fällen, wo ich sie angewandt habe, gute Ausbeuten an Hydrazin Ich gewann den Eindruck, als ob bei diesen Versuchsbedingungen ein Misserfolg ausgeschlossen sei und die Gewinnung der Base auf diesem viel kürzeren Wege keine Schwierigkeiten mehr darbieten dürfte.

Reinigung des Phenetylhydrazins.

Altschul schlägt vor das Rohprodukt zu zerreiben und mit Äther nachzuwaschen, bis dieser farblos abläuft. In Wirklichkeit machte ich jedoch die Erfahrung, dass ein solches Produkt zur gewünschten Pyrazolonkondensation ungeeignet ist.

Beim Waschen mit Äther erhielt ich eine schneeweisse Krystallmasse (10 g am 20 g Phenetidin). Da eine Probe hiervon bei 73° zu schmelzen begann (statt 74°) so hielt ich den Körper für genügend rein zur Weiterverarbeitung. Als ich denselben mit der aequivalenten Menge Acetessigester kondensirte, entstand ein Produkt, welches nach dem Waschen mit Äther und einmaliger Krystallisation den Schmelzpunkt 130° zeigte. Zweimaliges Umkrystallisieren erhöhte denselben auf den konstant bleibenden Wert von 136°. Das von mir erwartete, in der Litteratur bereits beschriebene Pyrazolon hingegen sollte bei 148° schmelzen. Die erhaltenen gelblich weissen Nadeln machten durchaus den Eindruck eines wohlcharakterisierten Körpers. Derselbe löste sich jedoch weder in Alkalien noch in verdünnten Säuren ein sicherer Beweis, dass das bezügliche Pyrazolon nicht vorlag, da dieses sowohl die Eigenschaften einer Base als die einer Säure besitzt. Als Träger gerade des letzteren Charakters ist aber die Methylengruppe anzusehen. Danach unterlag es keinem Zweifel, dass dieselbe in der vortiegenden Verbindung nicht mehr vorhanden sein konnte. Als Möglichkeiten einer solchen Veränderung war eine weiter fortgeschrittene

Kondensation entweder mit Hydrazin oder mit Acetessigester in Betracht zu ziehen. Eine Elementaranalyse musste sofort Aufschluss darüber erteilen. Ich erhielt folgende Zahlen:

0,2012 g gaben, 0,479 g CO_2, 0,1025 g H_2O.
0,1362 g „ 11,9 ccm N bei 15° und 753 mm.

Daraus berechnen sich:

C = 67,4 %
H = 57 %
N = 10,3 %
O = 16,6 %

Als einfachstes Atomverhältnis ergiebt sich:

C		H		N		O	
5,4	:	5,44	:	0,7	:	1	oder mit 3 multigt;
16,2	:	16,3	:	2,1	:	3	in ganzen Zahlen,
abgerundet : 16		: 16		: 2		: 3	

Demnach wird die einfachste Formel $C_{16}H_{16}N_2O_3$ sein. Auf Grund dieses Resultats kam die Möglichkeit einer Hydrazinkondensation von 1 Mol. Acetessigester + 2 Mol. Hydrazin von vornherein in Wegfall, denn der Stickstoffgehalt der Verbindung war niedriger als der des erwarteten Pyrazolons. Für die zweite Eventualität kam als einfachster Fall der in Erwägung, dass 1 Mol. Hydrazin mit 2 Mol. Acetessigester reagiert hatte.

$$C_{18}H_{12}N_2O + {}_2C_6H_{10}O_3 = C_{20}H_{32}N_2O_7$$

$C_{16}H_{16}N_2O_3$ verglichen, ergiebt das Folgende:

$$\begin{array}{l} C_{20}H_{32}N_2O_7 \\ \underline{C_{16}H_{16}N_2O_3} \\ C_4H_{16}O_4 = 2\,(C_2H_8O_2) = 2\,(C_2H_6O + H_2O) \end{array}$$

d. h. es war eine Kondensation erfolgt unter Austritt von zwei Molekülen Alkohol und 2 Mol. Wasser. Da die Abscheidung von je 1 Mol. Alkohol und Wasser für die Pyrazolonbildung typisch ist, so konnte man den Verlauf auch derart formulieren, dass ein Mol. Pyrazolon sich mit 1 Mol. Azetessigester unter Austritt von je 1 Mol. Alkohol und Wasser weiter verdichtet hatte. Dass diese Überlegung tatsächlich richtig gewesen war,

ersah ich später, als mir die Arbeit von Grenzfelder in die Hände kam, worin derselbe den von mir erhaltenen Körper beschreibt, der zuerst von ihm dargestellt worden ist, sodass über die Identität kein Zweifel mehr walten konnte.

Die Erklärung dieses unerwarteten Vorgangs ergab sich sehr einfach, als ich mir das Hydrazin nochmals in ganz der gleichen Weise herstellte und dann auf seine Löslichkeit in Benzol untersuchte. Dabei blieb nahezu die Hälfte des »vermeintlich« reinen Präparats ungelöst und erwies sich als anorganisches Salz, welches hartnäckig anhaftet und nur durch Krystallisation zu beseitigen ist.

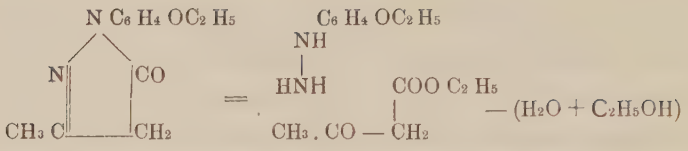
Somit ist also das Bedürfnis einer weiteren Reinigung des Hydrazins unabweisbar. Natürlich würde die Vakuumdestillation auch zum Ziele führen, indess ist bei dem ausgezeichneten Krystallisationsvermögen des Hydrazins die Krystallisation bequemer und auch ergiebiger. Stolz hatte seinerseits als Lösungsmittel Benzol angewandt. Ich hatte gelegentlich eines Versuchs mit Alkohol so guten Erfolg zu verzeichnen, dass ich diesem in der Folge den Vorzug erteilte. Da das freie Hydrazin die unangenehme Eigenschaft besitzt, an der Luft binnen weniger Stunden zu verharzen und seine Lösungen das gleiche Schicksal erleiden, so ist es wichtig, die Krystallisation so rasch wie möglich zu vollziehen. Zu diesem Zwecke löste ich das Rohprodukt in möglichst wenig heissem Alkohol (1 + 1), saugte heiss ab und wusch sogleich mit kochendem Alkohol (0,5) nach, bis der Rückstand weiss erschien. Das heisse Filtrat wurde sofort in einer Kältemischung rasch abgekühlt, die ausgeschiedenen Krystalle schnell zerrieben und mit eiskaltem Äther gewaschen. Die Mutterlauge engte ich nochmals zur Hälfte ein, wusch damit das Filter nach und erzielte durch abermalige baldige

Abkühlung eine zweite Krystallisation, welche gleichfalls noch zur Kondensation sich geeignet zeigte. Die zweite Mutterlauge aber lohnt nicht der Aufarbeitung; sie liefert nur noch geringe Mengen eines schon braungelb gefärbten Produkts, welches bei darauf folgender Kondensation durch Verharzung die Ausbeute eher verringert als vermehrt. Das Hydrazin bringt man zweckmässig sofort in den Vakummexsiccator und trocknet über Schwefelsäure bei 15—20 mm 12 Stunden. Grenzfelder befolgt ebenfalls die Fischer'sche Metode und zerlegt das Hydrazinsalz mit Natronlauge, extrahiert jedoch darauf die freie Base mit Äter, trocknet die Lösung mit Kaliumkarbonat, verdunstet und destilliert schliesslich im Vakumm. Dieses Verfahren ist wenig empfehlenswert. Erstens ist die Base, worauf schon Stolz aufmerksam machte, in Äter nur mässig, leicht löslich, sodass man zu ihrer Erschöpfung relativ grosser Ätermengen bedarf, weiterhin verharzt, wenn man zum Trocknen hinstellt ein Teil namentlich aber beim Abdestillieren des Äters, vorausgesetzt, dass man nicht ausschliesslich im Vakumm arbeitet und schliesslich ergiebt selbst die Vakummdestillation kein völlig reines Produkt resp. es tritt dabei eine geringe Zersetzung ein. Wie Grenzfelder sich äussert, erhält man so ein Öl, aus welchem sich erst beim Abkühlen Krystalle abscheiden, welche dann nochmals aus Benzol umkrystallisiert werden müssen. Ist aber zuletzt doch die Krystallisation nötig, so ist nicht recht ersichtlich, warum man sie nicht bald wählen soll, sondern erst ein so umständliches Verfahren einschlägt, welches dazu noch einen erheblichen Ausbeuteverlust herbeiführt.

Kondensation von Phenetylhydrazin mit Acetessigester.

Über diese Kondensation macht nur Grenzfelder einige kürzere Angaben, während Stolz und Altschul nur die vollendete Tatsache erwähnen. Grenzfelder erwärmt ein aequimolekulares Gemisch von Hydrazin und Acetessigester im Ölbade zuerst auf 120°, und steigert dann die Temperatur allmählich auf 150°, um die Reaktion zu vollenden. In der Annahme, dass die Höhe der angegebenen Temperatur tatsächlich erforderlich sei, um das Gelingen der Reaktion zu sichern, führte ich die Kondensation zunächst genau nach seiner Vorschrift aus, erhielt jedoch dabei ein Produkt, welchem reichliche Mengen Harz anhafteten. In folgedessen schien es mir angebracht, festzustellen, ob nicht bei Wasserbadtemperatur dieser Übelstand zu vermeiden wäre. In der Tat habe ich durch verschiedene weitere Versuche konstatiert, dass die Wärme des Wasserbades durchaus genügt eine völlige Kondensation herbeizuführen, gleichzeitig aber der Harzbildung vorbeugt. Zur Vermeidung einer nachfolgenden weiteren Einwirkung des gebildeten Pyrazolons sowohl auf überschüssigen Acetessigester als auch auf überschüssiges Hydrazin ist die Anwendung genau äquimolekularer Mengen beider Ingredienzien nöthig. Ich verfuhr also folgendermassen: In einem Extractionskölbchen (möglichst kurz- und weithalsig) übergiesst man 10 Teile Hydrazin mit 8,5—9 Teilen Acetessigester dabei tritt unter deutlich wahrnehmbarer Temperaturerhöhung Verflüssigung ein, gleichzeitig scheidet sich Wasser in Tropfen ab. Eine Abtrennung desselben ist bei Mengen von 20 g Hydrazin und darunter nicht wohl ausführbar und auch garnich terforderlich. Man erhitzt nunmehr das Gemisch bei aufgesetztem Kühlrohr auf dem Wasserbade 1 – 1¼ Stunde. Alsdann bemerkt

man meist, namentlich am Rande des Kölbchens, deutliche Körnchenbildung, welche das Ende der Reaktion anzeigt. Sobald dieser Punkt erreicht ist, genügt meist ein einmaliges kräftiges Umschütteln, um die ganze Masse auf einmal zum Erstarren zu bringen. Die gleiche Wirkung erzielt man, wenn man eine Messerspitze fertiges Pyrazolon zufügt. Das Reaktionsprodukt lässt sich — noch warm leicht als fester Kuchen loslösen, wird zu Pulver zerrieben und mit Äter gewaschen. Es resultiert so als fast weisses Mehl, welches man, in dünner Schicht ausgebreitet, über Schwefelsäure im Vakummexsikkator 12 Stunden trocknet. Besitzt es den Schmelzpunkt 147—148° so kann es zur Weiterverarbeitung direkt ohne vorherige Umkrystallisation verwendet werden. Leichtlöslichkeit in verdünnten Säuren und Alkalien charakterisiert dasselbe als Pyrazolon vom Typus des Phenylderivats. Analog diesem dürfte auch seine Bildung erfolgen nämlich in zwei Phasen. Bei der ersten wird Wasser bei der zweiten Alkohol abgespalten. Über die letztere, welche zum Ringschluss führt, herrscht nur eine Meinung. Bezüglich der anderen ist sowohl die Annahme einer Hydrazon als auch einer Hydrazidbildung vertreten. Nef* gebührt der Verdienst, das Condensationsprodukt von Phenylhydrazin und Acetessigester zuerst isoliert zu haben, was Knorr seinerzeit nicht gelang und seinen Eigenschaften nach als Hydrazid zu kennzeichnen. Da es ihm ferner gelang, dasselbe quantitativ in Pyrazolon überzuführen, so wird man die Möglichkeit eines derartigen Verlaufs nicht bestreiten können. Im vorliegenden Falle möchte ich aber die Frage offen lassen und lediglich den Austritt von Wasser und Alkohol, welche beide nachweisbar waren, markieren:



Einwirkung von Phosphoroxychlorid auf 1 Phenetyl, 3 metyl, 5 pyrazolon.

1 Phentyl, 3 methyl, 5 chlorpyrazol.

Bei der Einwirkung von Phosphoroxychlorid auf das fragliche Pyrazolon war event. die Möglichkeit in Betracht zu ziehen, dass die Oxaethylgruppe im Phenolkern in Mitleidenschaft gezogen werden konnte. Das Experiment ergab jedoch alsbald, dass diese Komplikation nicht eintritt, vielmehr die Reaktion ganz analog wie beim Phenylmethylpyrazolon verläuft. Es handelte sich zunächst darum, zu entscheiden, ob die Operation im Einschmelzrohre oder am Rückflusskühler verschiedene Resultate lieferte; durch geeignete Vorversuche, deren Detailierung mich zu weit führen würde, überzeugte ich mich, dass man auf letztere Art gleich gute Ausbeuten erzielt. In zweiter Linie war das Optimumm der Temperatur und der Zeitdauer der Einwirkung festzustellen. Genau nach der Pasternack'schen Vorschrift arbeitend, hatte ich beträchtliche Verkohlung zu verzeichnen. Durch weitere Versuche ermittelte ich, dass eine dreistündige Einwirkung bei 130—135° völlig ausreichte. Auch fand ich, dass eine geringere Menge an Phosphoroxychlorid genügt als Pasternack anwendete. Nach ihm hätte ich auf 10 Teile Pyrazolon 12,6 Teile $POCl_3$ nehmen müssen $\left(\frac{1}{\text{Mol.}} : \frac{1^1/_2}{\text{Mol.}}\right)$ während ich in meinem Falle mit 8—10 Teilen mich begnügte. Im einzelnen Falle gestaltet sich die Darstellung, wie folgt: 10 Teile trocknes Pyrazolon werden in einem entsprechend geräumigen Rundkolben mit 8—10 Teilen Phosphoroxychlorid (Kahlbaum)

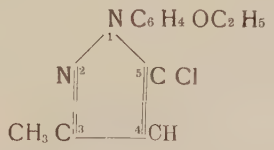
übergossen und sofort der Rückflusskühler aufgesetzt, welcher am anderen Ende durch ein Chlorcalciumrohr verschlossen ist. Man erwärmt dann langsam im Ölbade bis 100°. Es findet allmählich völlige Lösung statt und die eintretende Reaktion giebt sich meist schon unter dem Siedepunkte des Phosphoroxychlorids durch Gasentwicklung zu erkennen. Weiterhin steigert man die Temperatur auf 125—130°, wobei Salzsäuregas in reichlichen Mengen entweicht, welches sich durch Nebelbildung am $CaCl_2$ rohr bemerkbar macht. Gerade dieser Umstand giebt einen ganz guten Anhaltspunkt für die ungefähre Beendigung der Umsetzung. Sobald diese Nebel verschwinden, hält man noch zur Vollendung des Prozesses eine Stunde lang auf der gleichen Temperatur und giesst dann das resultierende dicke rotbraune Öl in überschüssige Natronlauge, wobei man die Reaktionswärme nicht fortnimmt sondern vielmehr benutzt, das Chlorpyrazol längere Zeit flüssig zu erhalten. Danach ist also der Eiszusatz zu regulieren. Auf diese Weise kann man unter häufigem Umrühren die überschüssige Säure völlig neutralisieren. Nach dem Absetzen giesst man den grössten Teil der überstehenden schwach alkalischen Flüssigkeit fort und lässt erkalten. Das Chlorpyrazol scheidet sich als fester Krystallkuchen ab. Man zerreibt denselben möglichst und nimmt mit Äter auf, trocknet mit KOH oder K_2CO_3, destilliert den Äter ab und erhält das Chlorpyrazol als dunkelrotes Öl, welches beim Abkühlen völlig zu schönen rosettenartigen Conglomeraten (Nadeln) erstarrt. Zu seiner weiteren Reinigung kamen in Betracht, die Vakuumdestillation, Übertreiben mit Wasserdampf und die Krystallisation. Die beiden ersteren Metoden sind umständlicher und daher nicht empfehlenswert.

Das Abblasen mit Wasserdampf erwies sich als zu langwierig zumal bei Wasserdampf von Atmosphärenspannung; es hätte Tage bedurft, um einigermassen hinreichende Mengen an Chlorpyrazol zu erhalten. Die Krystallisation gab mir die besten Resultate. Man löst in möglichst wenig kochendem Alkohol und kühlt sofort in Eiswasser unter beständigem Umrühren ab. Es scheidet sich dann die Hauptmasse ab, welche mit wenig eiskaltem Alkohol nachgewaschen, gelblich weisse Krystalle repräsentiert. Die Mutterlauge kann noch zweimal verarbeitet werden. Ein Versuch dagegen aus den allerletzten Anteilen durch Vakummdestillation die letzten Reste der Base zu erhalten, misslang trotz sorgfältiger Operation, indem nach heftigem Stossen völlige Zersetzung eintrat.

Das Chlorpyrazol, über dessen wahrscheinliche Bildungsweise in der Einleitung Hinweise gegeben wurden, zeigt alle charakteristischen Eigenschaften ähnlicher Verbindungen. Von ausgezeichnetem Krystallisationsvermögen, erscheint es aus verdünteren Lösungen in Nadeln, aus konzentrierten in derben Tafeln. Es ist in Alkohol sehr leicht, in Äter, Benzol, Toluol, Chloroform leicht, in Eisessig, Petroläter, Ligroin ziemlich leicht löslich. Als schwache Base bildet es nur mit konzentrierten Mineralsäuren Salze (Löslichkeit in konzentrierter Säure). Dieselben werden bereits durch Wasser völlig zerlegt (dissoziiert), sodass freies Chlorpyrazol sich abscheidet. In Wasser sowie in Alkalien ist die Base so gut wie unlöslich, gegen letzteres zeigt sie sich sehr beständig, indem sie selbst beim Kochen nicht davon angegriffen wird. Der Flüchtigkeit mit Wasserdämpfen wurde bereits gedacht. Der Schmelzpunkt liegt bei 60°. Den Siedepunkt bestimmte ich im Vakumm und erhielt folgende Werte (unkorrigiert).

Siedepunkt unter 10 mm 175°
15 „ 185°
20 „ 190°

Die Konstitution dürfte zweifellos durch folgende Forme auszudrücken sein:



Die Analyse gab folgende Zahlen:

I.) 0,1944 g = 0,4337 g CO_2; 0,1006 g H_2O

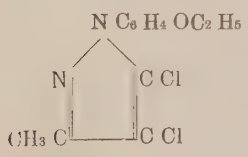
II.) 0,101 g = 10,3 ccm N bei 14°, 761 mm

III.) 0,2005 g = 0,1205 g Ag Cl.

	Berechnet für:	Gefunden:
$C_{12}H_{13}N_2OCl$	= 236,6 Mol. Sen.	
C	= 60,85 %	60,83 %
H	= 5,53 „	5,78 „
N	= 11,86 „	12,14 „
Cl	= 14,98 „	14,90 „

Einführung der Halogene Cl, Br, J in die 4-Sellung.

1) 1 Phenetyl, 3 methyl, 4,5 dichorpyrazol.



10 g Chlorpyrazol werden mit 9 g Phosphorpentachlorid 4 Stunden im Einschmelzrohr auf 120° erhitzt. Das feste Reaktionsprodukt wird in Wasser eingetragen, fein zerrieben, mehrfach der kantiert und anfangs mit ammoniakalischem später reinem destillierten Wasser ausgewaschen, bis keine Chlorreaktion mehl

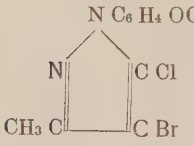
wahrnehmbar ist. Das lufttrockne weisse Pulver krystallisiert man aus Alkohol um; es bildete weisse verfilzte Nadeln, welche bei 86° schmelzen.

Analyse:

0,144 g = 0,151 g Ag Cl.

Berechnet für:	Gefunden:
$C_{12}H_{12}N_2OCl_2$	
Cl = 26,16 %	25,93 %

2) 1 Phenetyl, 3 methyl, 4 brom, 5 chlorpyrazol.



Eine Lösung von Chlorpyrazol in Petroläter wird unter Kühlung solange mit Brom tropfenweise versetzt bis nichts mehr ausfällt und der Petroläter gelb gefärbt erscheint. Der anfangs zähe harzartige Niederschlag wird beim Stehen und öfteren Reiben mit einem Glasstabe fest und pulvrig, schliesslich erhält man ein gelbes, sehr leicht veränderliches Pulver, welches ein Perbromid darstellt. Dasselbe verliert sehr leicht Brom (schon an Wasser), kann deshalb nicht umkristallisiert, sondern nur mit Petroläter nachgewaschen werden. Ich habe vergeblich versucht den Körper einheitlich zu erhalten. Die Produkte verschiedener Bereitungen gaben folgenden Br Gehalt an angelagertem Br, welches in alkoholischer Lösung mit Silberintrat gefällt wurde:

Ia	0,259 g	=	0,222 g	Ag Br	=	36,77 % Br		
II	0,1454	=	0,1262	„	=	36,8	„	
III	0,1082	=	0,0845	„	=	33,2	„	Durchschnitt.
IV	0,1696	=	0,140	„	=	35,13	„	34,4
V	0,1767	=	0,1088	„	=	33,3	„	
VI	0,1235	=	0,093	„	=	32,0	„	

Berechnet für $C_{12}H_{12}N_2OClBr_3$	Gefunden.
33,63% Br.	34,4%

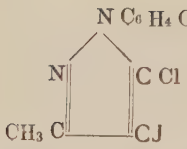
So wenig diese Analysen Anspruch auf Genauigkeit erheben können, so geht doch eins mit ziemlicher Sicherheit daraus hervor, dass ein Additionsprodukt vorliegt, welches auf 1 Molek., 1 Phenetyl, 3 methyl, 4 brom, 5 chlorpyrazol = $C_{12}H_{12}N_2OClBr$ ein Molekül Brom lose gebunden enthält. Dasselbe wird schon an Wasser, leichter an schweflige Säure oder Kalilauge abgegeben und man erhält das 1 Phenetyl 3 methyl 4 brom 5 chlorpyrazol. Am zweckmässigsten erwärmt man mit Kalilauge bis das anfangs dunkelrotbraune Öl ganz farblos geworden ist, wäscht mit Wasser bis zum Verschwinden der alkalischen Reaktion und krystallisiert aus verdünntem Alkohol um. Es erscheint daraus in atlasglänzenden Nadeln, welche bei 87° schmelzen also fast genau wie das Dichlorpyrazol (ähnlich bei Pasternack Ber. 32, S. 2410.) Das Perbromid schmilzt, im Vakumm über Natronkalk getrocknet, unscharf bei 125°. Analyse:

0,209 g Substanz gaben auf bis zur Gewichtskonstanz getrocknetem Filter 0,2198 Ag Cl + Ag Br, von diesen lieferten 0,2084 g Ag Cl + Ag Br = 0,1804 Ag Cl

Gewichtsverlust im Chlorstrom 0,028 g.

Berechnet für: $C_{12}H_{12}N_2OBrCl$	Gefunden:
Cl = 11,23%	11,24%
Br = 25,33%	25,41%

3) 1 Phenetyl, 3 methyl, 4 jod, 5 chlorpyrazol.



Man bereitet sich eine heiss gesättigte Lösung des Chlorpyrazols, versetzt dieselbe mit der ebenfalls heiss gesättigten Lösung der äquivalenten Menge an Quecksilberchlorid und fügt zur Mischung auf einmal möglichst konzentrierte alkoholische Jodlösung (frisch bereitet) im Überschuss hinzu. Nach einmaligem Aufkochen lässt man erkalten, worauf sich das 4,5 Jodchlorpyrazol fast völlig abscheidet Nach dem Absaugen der tief dunkelrotbraunen Mutterlauge wäscht man mit wenig kaltem Alkohol nach und erhält sofort analysenreine Nadeln, welche bei 97° schmelzen. Als ich zuerst die so schnell erfolgende Abscheidung von Nadeln gewahrte glaubte ich, dass das Quecksilberchlorid sich abgeschieden habe oder unverändertes Chlorpyrazol. Indessen lösten sich dieselben nicht in Wasser wohl aber in Alkohol und in Äter. Die alkoholische Lösung gab mit H_2S keine Spur einer Färbung sodass nicht einmal eine noch so geringe mechanische Verunreinigung mit Sublimat vorlag. Der Schmelzpunkt bestätigte ausserdem einen neuen Körper und kein unverändertes Chlorpyrazol. Eine qualitative Prüfung auf J (Glühen mit Natronkalk) hatte bereits ein positives Resultat ergeben. Quantiativ erhielt ich folgende Werte:

0,2034 g lieferten auf konstant gewogenem Filter bis zur Gewichtskonstanz getrocknet 0,214 g Ag Cl + Ag J. Ein aliquoter Teil hiervon = 0,197 g Ag Cl + Ag J gab im Chlorstrome 0,150 Ag Cl.

Gewichtsverlust = 0,047.

Berechnet für:	Gefunden:
$C_{12}H_{12}N_2OJCl$	
J = 34,95%	35,06 %
Cl = 9,78%	9,97%

Alle drei Substitutionsprodukte sind ihren sämtlichen Eigenschaften nach dem oben beschriebenen 5 Chlorpyrazol recht ähnlich. Sie sind unlöslich in Wasser wie in Alkalien, löslich in konzentrierten Säuren, charakterisieren sich demnach als schwache Basen, aus den Lösungen in diesen Säuren werden sie wieder abgeschieden. Ebenso gelten für sie insgesamt alle beim Chlorpyrazol angeführten Lösungsmittel, nur ist der Grad der Löslichkeit beim Cl u. Br substitutionsprodukt etwas; beim Jodderivat noch mehr erniedrigt. Ebenfalls nimmt mit wachsendem Atomgewicht des Substituenten die Flüchtigkeit mit Wasserdampf immer mehr ab, dagegen wird sie nicht aufgehoben.

Der Eintritt von Cl u. Br in 4 Stellung erhöhen den Schmelzpunkt um ca. 27°, der von J um 37°.

Versuch einer Einführung des Radicales $POCl_2$ bezw. $PO\begin{matrix}OH\\OH\end{matrix}$ in die 4-Stellung.

Trotzdem ich bei der Darstellung von Chlorpyrazol auch bei einem beträchtlichen Überschuss von $POCl_3$ nie (wie Pasternack Ber. 32 S. 2411) Gelegenheit hatte, die Bildung einer Phosphinsäure zu beobachten, woraus zu folgern war, dass dieselbe jedenfalls so leicht nicht entstand, so glaubte ich doch, diese Verhältnisse einer spezielleren Untersuchung unterziehen zu müssen. Ich erhitzte zu diesem Zwecke Chlorpyrazol mit überschüssigem $POCl_3$ bei Temperaturen von 180—250°—280° 3—24 Stunden lang im Einschmelzrohre. Dabei bekam ich

jedoch stets entweder unverändertes Chlorpyrazol zurück oder es war eine beträchtliche Verkohlung erfolgt. Eine in Äter unlösliche und alkalilösliche Substanz aber erhielt ich nur spurenweise und zwar aus 15 g Ausgangsmaterial nur 0,0913 g, welche bei 206° schmolz und deren Analyse ergab:

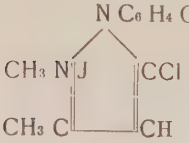
0,0913 g = 0,044 g Ag Cl u. 0,0331 $Mg_2 P_2 O_7$

Berechnet für:	Gefunden:
$C_{12} H_{14} N_2 O_4 P Cl.$	
Cl = 11,2 %	11,65 %
P = 9,8 %	10,07 %

Das Analysenmaterial war durch einmaliges Lösen des Rohproduktes in möglichst wenig heissem Wasser beim Abkühlen als weisses anscheinend amorfes Pulver erhalten worden. Die geringe Menge liess eine nochmalige Reinigung nicht zu. Auch war die bezeichnete Quantität zu einer einwandsfreien Analyse noch zu gering. Ich möchte also diese Angaben nur mit allem Vorbehalte mitgeteilt haben,

Addition von Halogenalkyl an das 5 Chlorpyrazol.

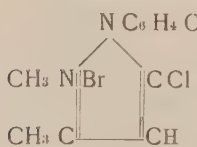
1) Jodmethyl: Jodmethylat des 1 Phenetyl, 3-methyl, 5 chlorpyrazols.



10 Teile Chlorpyrazol und 6 Teile Jodmethyl werden im Einschmelzrohr 4 Stunden auf 100—110° erhitzt. Der feste Rohrinhalt wird zerrieben, mit Äther gewaschen und aus Wasser oder Alkohol unter ev. Zusatze einiger Tropfen schwefliger Säure (zur Bindung freien Jods) umkrystallisiert. Aus der alkoholischen Lösung kann man den Rest durch Äterzusatz abscheiden. Es krystallisiert wasserfrei

(auch aus Wasser) in Nädelchen, welche bei 220° unter Zersetzung schmelzen. In kaltem Wasser ist es schwer, in heissem leichter löslich, dagegen zeigt es sich unlöslich in Äter und aliphatischen und aromatischen Kohlenwasserstoffen wie Ligroin, Benzol, Toluol. Beim Trocknen über 90—100° neigt es zur Gelbfärbung. Über seinen Schmelzpunkt hinaus erhitzt, zerfällt es in seine beiden Componenten Jodmethyl und Chlorpyrazol. Im Vakumm verläuft dieser Process nahezu quantitativ. In seinem Verhalten zu KOH und KSH erweist es sich analog dem später ausführlicher beschriebenen Chlormethylat, in welchem man dasselbe durch feuchtes Chlorsilber leicht quantitativ überführen kann.

2) Brommethyl: Brommethylat des 1 Phenetyl 3 methyl 5 chlorpyrazols.



10 g Chlorpyrazol werden mit 6—8 g Brommethyl und etwas Methylalkohol 4 Stunden lang im Einschmelzrohr auf 100° erhitzt. Man spült den Rohrinhalt in eine Porzellanschale und verdampft bei gelinder Wärme zur Trockne. Den Trockenrückstand zerreibt man, wäscht mit Äter, bis dieser farblos abtropft und löst die restierende Krystallmasse in möglichst wenig Alkohol. Auf Zusatz von Äter scheidet sich daraus das Brommethylat nahezu quantitativ ab. Es krystallisiert in Blättchen. Seine Löslichkeit in Wasser und Alkohol ist bedeutender als die des Jodmethylats, seine Unlöslichkeit in Äter, Benzol, Toluol die gleiche. Beim Erhitzen wird Brommethyl abgespalten. An sich besitzt die Verbindung kein weiteres Interesse, sie wurde lediglich dargestellt, um festzustellen, ob blosse Anlagerung von Brommethyl stattfindet oder etwa auch die 5 Stellung beeinflusst wird, was

allerdings nach den bisherigen Erfahrungen nicht vorauszusehen war. Die Ausbeute ist beim Brommethylat nicht so gut wie beim Jodmethylat, es bleibt ein Teil des Chlorpyrazols unverändert, sodass man nur ca. 60—70 % erhält, während bei der vorigen Verbindung die Reaktion quantitativ verläuft. Der Schmelzpunkt des Brommethylats liegt bei 213°, also 7 Grad niedriger.

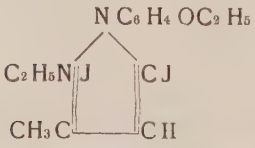
Analyse des Jodmethylats: 0,189 g = 0,1225 g Ag J.
(wässrige Lösung)

Berechnet für:	Gefunden:
$C_{13} H_{16} N_2 O Cl J$	
J = 33,51 %	33,42 %.

Analyse des Brommethylats. (wässrige Lösung) I. 0,170 g = 0,0971 g Ag Br.
II. 0,2127 g = 0,1199 g Ag Br.

Berechnet für:	Gefunden:
$C_{13} H_{16} N_2 O Cl Br$	
Br = 24,11 %	I. 24,3, II. 24,0 %.

3) Jodäthyl. Jodäthylat des 1 Phenetyl 3 Methyl 5 jodpyrazols:



10 g Chlorpyrazol werden mit 15 g Jodäthyl 6—8 Stunden im Einschmelzrohre auf 150° erhitzt. Beim Öffnen des Rohres zeigte sich Druck und es entweicht ein Gas, welches mit grüngesäumter Flamme brennt (Chloräthyl). Infolgedessen repräsentiert sich die Einwirkung von Jodäthyl auf das Chlorpyrazol nicht als einfache Addition gleicher Moleküle sondern es läuft gleichzeitig - vielleicht auch in erster Linie — eine Umsetzung mit Jodäthyl nebenher, sodass jedenfalls 2 Moleküle Jodäthyl in Aktion treten. Ob, wie gesagt, zuerst das entsprechende Jodpyrazol gebildet wird und

die Anlagerung erst an dieses erfolgt oder das primär entstandene normale Jodäthylat sekundär substituirt wird ev. auch beide Processe gleichzeitig stattfinden, wird kaum festzustellen sein. Bemerkenswert erscheint der Umstand, dass auch bei genau äquimolekularen Mengen der Ingredienzien ein normales Jodäthylat nicht beobachtet werden kann, sondern stets nur das Substitutionsprodukt. Es bleibt dann einfach die Hälfte des Chlorpyrazols unverändert. Das feste Reaktionsprodukt wird zerrieben, mit Äther gewaschen, um überschüssiges Jodäthyl und stets in ziemlicher Menge vorhandenes unverändertes Chlorpyrazol zu entfernen. Der verbleibende Rückstand, welcher teils durch ausgeschiedenes Jod teils durch Harz meist noch gelbbräunlich gefärbt erscheint, wird aus viel heissem Wasser umkrystallisiert. Sollte die Lösung gelb gefärbt sein, so kann man dieselbe mit einigen Tropfen schwefliger Säure entfärben. Das Jodälthylat scheidet sich beim Erkalten fast vollständig ab, da es in kaltem Wasser sehr wenig löslich ist. Die erhaltenen Nadeln von gelblich weisser Farbe enthalten 1 Mol. Krystallwasser; sie sind auch in heissem Alkohol ziemlich schwer löslich, in Benzol, Toluol, Ligroin, Petroläter unlöslich und schmelzen bei 197° unter Zersetzung. Beim Erhitzen geben sie Jodäthyl ab unter Bildung des bezüglichen 5 Jodpyrazols.

Analyse:

Berechnet für:	Gefunden:
$C_{14}H_{18}N_2OJ_2$	
(Gesamtjod) J_2 = 54,42 %	52,16 %
(aus wässer. Lösung) Jf = 26,22 %	I 26,05 II 26,17 %
$C_{12}H_{18}N_2OJ_2 + H_2O$	
J = 25,35 %	25,27 %
H_2O = 3,6 %	3,68 %

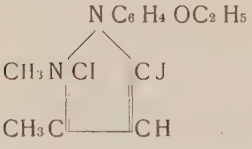
(aus wässer. Lösung direkt fällbar).

0,261 g (bei 100° getr.) = 0,252 g Ag J
0,1825 g (wasserfrei = 0,088 „ „
0,1466 g (wasserfrei) = 0,071 „ „
0,2072 g wasserhaltig = 0,0972 „ „

0,7324 g verloren, bei 100° konstant getrocknet, 0,027 g an Gewicht.

Die Ausbeute an Jodäthylat pflegt selten 50% der Theorie zu überschreiten.

Chloräthylat des 1 Phenetyl 3 methyl 5 jodpyrazols.



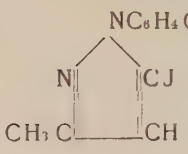
Ich beabsichtigte durch trockne Destillation eines Jodalkylats im Vakumm zu einem 5-Jodpyrazol zu gelangen. Von der Voraussetzung ausgehend, dass dabei eine Abspaltung von Chloräthyl bei niedriger Temperatur erfolgen würde, als diejenige von Jodäthyl und vielleicht aus diesem Grunde eine grössere Sicherheit des Erfolges gewährleistet sei, glaubte ich besser das Chloräthylat zur Reaktion zu verwenden. Die Überführung in dasselbe erfolgt mit frisch gefälltem Chlorsilber glatt und quantitativ (schon mit der theoretischen Menge) in folgender Weise. Das gut ausgewaschene Halogensilber wird mit einer kleiner Menge dest. Wassers möglichst fein verrührt (am besten mit einem Glasstabe nicht mit einem Pistill und unter Druck, wobei es sich gern zusammenballt) dann fügt man etwas mehr Wasser hinzu und sorgt weiterhin für genügende Verteilung. Jetzt erst giesst man ganz allmählich unter beständigem Umrühren die sehr verdünnte Lösung des Jodäthylats hinzu und erwärmt auf dem Wasserbade in einer Porzellanschale solange, bis eine klare Probe keine Jodreaktion mehr zeigt. Je fleissiger man ab und zu umrührt, desto rascher geht die Umwandlung von statten.

Das Filtrat wird zur Trockne eingedampft, der Rückstand in absolutem Alkohol gelöst und diese Lösung mit Äter gefällt. Das Chloräthylat scheidet sich als schneeweisse Krystallmasse ab, welche mit Äter gewaschen und im Vakumm getrocknet wird. Gegen Lösungsmittel verhält es sich genau so wie das Jodäthylat, nur löst es sich viel leichter. Er schmilzt bei 181°.

Analyse: 0,2086 g (wässrige Lösung direkt mit $AgNO_3$ gefällt) = 0,0761 g Ag Cl.

Berechnet für:	Gefunden:
$C_{14}H_{18}N_2OJCl$	
Cl = 9,03%	9,02 %

1 Phenetyl 3 methyl 5 jodpyrazol.

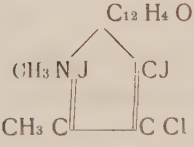


5 g analysenreinen Chloräthylats wurden in einem kleinen Fraktionierkolben bei 15 mm vorsichtig erhitzt. Die Operation erfolgte derartig, dass die Luftverdünnung infolge des Gegendrucks, welcher von dem abgespaltenen Chloräthyl ausgeübt wird, nie unter 25 mm herabsank. Trotz aller Vorsichtsmassregeln färbte sich der Rückstand dunkelbraun und bei dem Versuche durch weiteres Erhitzen das Pyrazol überzudestillieren, schritt die Verkohlung noch weiter fort, ohne dass etwas überging. Ein zweites Experiment ergab keinen besseren Erfolg. Ich liess mich jedoch durch das Aussehen einer augenscheinlichen weitergehenden Zersetzung nicht abschrecken, den Kolbenrückstand mit heissem Ligroin zu extrahieren. Das Filtrat lieferte beim Verdunsten gelblich weisse Krystalle, welche alle Eigenschaften eines Pyrazolderivats zeigten und bei 73° schmolzen. Die Ausbeute daran betrug

Da eine direkt ausgeführte Analyse zu wenig Jod ergab (gef. 35,52 Proc. J, bei 38,67) zeigten, so versuchte ich den Körper durch Vakummdestillation zu reinigen und fand, dass derselbe wirklich destillierbar war. Bei der geringen Quantität war natürlich die Feststellung des Siedepunkts recht schwierig und darf wohl auch nur den Wert einer vorläufigen Orientierung beanspruchen. Daher gebe ich diese Angabe mit gewissem Vorbehalte. Als der erste Tropfen am Thermometergefäss zurückrann, zeigte das Thermometer 181° C. die Luftverdünnung betrug 10 mm, Das Destillat war immer noch etwas gelblich und ich krystallisierte noch einmal aus Alkohol um. So erhielt ich weisse Nadeln vom Schmelzpunkte 100°. Eine Stickstoffbestimmung derselben ergab: 0,1243 g Subst. = 9,2 ccm N_2, t = 18°, p = 761 mm.

Berechnet für:	Gefunden:
$C_{12}H_{13}N_2OJ$	
N = 8,56 %	8,69 %

Einwirkung von Jodmethyl auf das 4,5 Dichlorpyrazol, Jodmethylat des 1 Phenetyl 3 Methyl 4 chlor- 5 jodpyrazols.



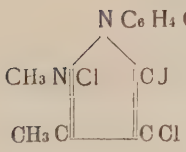
10 g Dichlorpyrazol werden mit 10—12 g Jodmethyl 4 Stunden im Einschmelzrohre auf 120° erhitzt. Beim Öffnen des Rohres machte sich Druck bemerkbar. Das entweichende Gas brannte mit grün gesäumter Flamme, es bestand demnach ohne Zweifel aus Chlormethyl. Es walten somit hier dieselben Verhältnisse ob, welche Pasternack beim Phenylderivat eruierte. Es wirken zwei Moleküle Jodmethyl auf 1 Mol. Dichlorpyrazol derartig ein, dass sich das Jodmethylat das 4 chlor 5 jodpyrazols bildet und Chlormethyl in Freiheit gesetzt wird. Infolge dieses etwas komptizierteren Verlaufs sind auch die Ausbeuten ziemlich ungünstig, man

erhält selbst bei einem gehörigen Überschuss von Jodmethyl eine beträchtliche Menge unverändertes Pyrazol zurück. Man zerreibt den Rohrinhalt, wäscht mit Äter und krystallisiert aussiedend am Alkohol um oder man löst in Alkohol und fällt mit Äter. Der Körper ist in kaltem Wasser sehr wenig, in heissem wenig und in siedendem Alkohol ziemlich schwer löslich Benzol, Toluol, Äter, Ligroin vermögen ihn nicht aufzunehmen. Er schmilzt bei 217°.

Analyse: 0,1916 g = 0,0896 g Ag J
(wässrige Lösung)

Berechnet für:	Gefunden:
$C_{13} H_{15} N_2 O Cl J_2$	
J = 25,15%	25,26%

Chlormethylat des 1 Phenetyl 3 methyl 4 chlor 5 jodpyrazols.

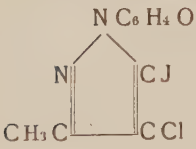


Die Überführung des Jodmethylats in das Chlormethylat erfolgt in der obigen Weise mit Chlorsilber. 10 g Jodmethylat werden mit ca. 4—5 g frisch gefälltem Chlorsilber bis zur völligen Umsetzung auf dem Wasserbade erwärmt. Es verhält sich analog dem Jodmethylat, nur ist es etwas leichter löslich. Sein Schmelzpunkt liegt bei 201°. Es diente lediglich zur Darstellung des 1 Phenetyl 3 methyl 4 chlor 5 jodpyrazols.

Analyse: 0,2712 g. (wässrige Lösung) = 0,094 g Ag Cl.

Berechnet für:	Gefunden:
$C_{13} H_{15} N_2 O Cl_2 J$	
Cl = 8,58%	8,57%

1 Phenetyl-3 methyl-4 chlor-5 jodpyrazol.

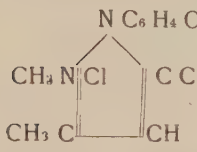


5 g der vorigen reinen Verbindung wurden in einem kleinen Fraktionierkolben bei 15 mm Druck vorsichtig erhitzt. Wiederum achtete ich darauf, dass das Manometer nicht über 25 mm stieg. Nach den früher gemachten Erfahrungen versuchte ich erst gar nicht, die Base überzudestillieren, sondern extrahierte, nachdem das Chlormethyl abgespalten war, den dunkelbraunen Rückstand mit heissem Ligroin. Das Filtrat wurde eingedunstet und gab gelbweisse Krystallkrusten, welche aus siedendem Alkohol umkrystallisiert wurden. Die Krystallisation zog ich in diesem Falle der Vakuumdestillation vor, weil die Verbindung in Alkohol ziemlich schwer löslich war und deshalb ohne wesentlichen Verlust aus der Lösung zurückgewonnen wurde. Diese Reinigung erschien daher zweckmässiger, weil ich nur minimale Ausbeuten erhalten konnte (ca. 0,25 g). Da diese Menge für eine Halogenbestimmung verbraucht worden wäre, habe ich lieber eine Stickstoffbestimmung ausgeführt. Der Schmelzpunkt liegt bei 150° C.; derselbe ist nicht scharf, schon über 100° tritt Erweichen ein, der Punkt des Durchsichtigwerdens ist jedoch stets erst bei 150° zu verzeichnen. Das Verhalten dieses Halogenpyrazols stimmt im wesentlichen mit dem der schon beschriebenen überein. Seine Lösungsmittel sind die beim 5 Chlorpyrazol angegebenen. Es ist mit Wasserdämpfen flüchtig, seine basischen Eigenschaften sind schwach, konzentrierte Mineralsäuren bewirken Lösung, Wasser aber scheidet daraus beim Verdünnen die freie Base ab. Hinzuweisen wäre noch auf seine Isomerie mit dem sonst ganz ähnlichen (s. Seite 22) 4 jod 5 Chlorpyrazol, welches schon bei 97° schmilzt.

Analyse: 0,1325 g = 9,0 ccm, t = 17°, p = 753 mm.

Berechnet für:	Gefunden:
$C_{12}H_{12}N_2OClJ$	
N = 7,74%	7,92%

Chlormethylat des 1 Phenetyl 3 methyl 5 chlorpyrazols.



10 g Jodmethylat werden in wässriger Lösung mit 4—4,5 g frisch gefälltem Chlorsilber bis zur völligen Umsetzung auf dem Wasserbade erwärmt. Das Filtrat hinterlässt beim Abdampfen das Chlormethylat als weisse sehr hygroskopische Masse. Man erwärmt bis zur staubigen Trockne, löst in wenig absolutem Alkohol und fällt mit Äter. Es krystallisiert in Nadeln, welche bei 201° unter Zersetzung schmelzen. Die Verbindung repräsentiert das Antipyrinchlorid des Oxäthyl.-phenyl-dimethylpyrazolons (Knorr, Grenzfelder) welches letztere schon von Stolz,* Altschul und Grenzfelder** dargestellt wurde. Es kann auch, wie ich mich überzeugte, aus diesem Antipyrinderivat mit Hilfe von $POCl_3$ erhalten werden, wie es umgekehrt seinerseits wieder in das erstere überführbar ist. Erhitzt spaltet es besonders leicht Chlormethyl ab unter Bildung des bezüglichen Chlorpyrazols Diese Zerlegung findet in reichlichem Masse schon weit unter seinem Schmelzpunkt statt, wenn es z. B. bei höherer Temperatur getrocknet wird, eine Beobachtung, welche ich zufällig machte. An feuchter Luft zerfliesslich, löst es sich spielend leicht in Wasser und Alkohol, auch Chloroform nimmt dasselbe auf unlöslich dagegen ist es in Äter, Benzol, Toluol, Ligroin, Petroläter ähnlich dem Phenylderivat Pasternacks kommt ihm die Fähigkeit der Doppelsalzbildung zu. Von diesen Doppel-

verbindungen habe ich das Pikrat und Quecksilberchlorid additionsprodukt dargestellt, welche beide besonders schön krystallisieren. Spezieller untersucht wurde die Einwirkung von Br, J, KOH, KSH. Dabei konnte ich eine völlige Übereinstimmung der Reaktionsweise mit dem Antipyrinchlorid Pasternacks konstatieren.

Analyse: 0,2455 g (wässr. Lösung) = 0,123 g Ag Cl.

Berechnet für:	Gefunden:
$C_{13} H_{16} O N_2 Cl_2$	
Cl = 12,35%	12,41%

Pikrat des 1 Phenetyl- 2—3 dimethyl 5 chlor 2 ammonium hydroyds und Doppelverbindung des Chlormethylats mit Quecl.-silberchlorid.

a) Pikrat: Eine Lösung von 1 g Chlormethylat in 10 ccm Wasser wurde mit einer zweiten von 0,8 g Pikrinsäure in 10 g heissem Wasser gefällt, der gelbe harzige Niederschlag in sehr viel kochendem Wasser gelöst und soweit eingedampft, bis eine Probe beim Abkühlen sich eben trübte. So resultierten schöne gelbe Spiesse vom Schmelzpunkt 95°. Im Gegensatz zur Quecksilberverbindung, welche eine einfache additionelle Vereinigung beider Komponenten darstellt, erscheint das Pikrat als Produkt einer Kondensation unter HCl austritt.

Chlorpyrazol

$$C_6 H_2 (NO_2)_3 O \overset{\cdots\cdots}{H + Cl} CH_3 C_{12} H_{13} N_2 OCl = HCl +$$

$$C_6 H_2 (NO_2)_3 O. CH_3. CH_{13} N_2 OCl = C_{19} H_{18} N_5 O_8 Cl.$$

Analyse: 0,1097 g = 13,8 ccm, N_2 p = 761 m.m, t. = 15°

Berechnet für:	Gefunden:
$C_{19} H_{18} N_5 O_8 Cl$	
N = 14,6%	14,9%

b) Quecksilberdoppelsalz. 1 g Chlormethylat, in 10 ccm Wasser gelöst, wurden mit einer Lösung von 1 g Quecksilberchlorid in 10 g Wasser gefällt. Der weisse harzige Niederschlag, in viel heissem Wasser aufgenommen, gab beim vorsichtigen Eindunsten schöne weisse Spiesse vom Schmelzpunkt 120—121°.

Analyse: 0,179 g = 0,075 g HgS

Berechnet für:	Gefunden:
$CH_3Cl.C_{12}H_{13}N_2NCl, HgCl_2$	
Hg = 35,87%	36,11%

Verhalten des Chlormethylats gegen Br u. J.

1) Brom: Perbromid des Brommethylats vom Chlorpyrazol. Versetzt man eine Lösung von 1 g Chlormethylat in 10 ccm Eisessig mit einer gesättigten Bromeisessiglösung, so fällt sofort ein gelbrötlicher Niederschlag aus. Sobald sich dessen Menge nicht mehr vermehrt, saugt man ab, wäscht zunächst mit Eisessig, verdrängt letzteren mit Alkohol und krystallisiert einmal aus kochendem Alkohol um. Die entstandenen gelben Nädelchen schmelzen bei 125°. Diese Verbindung ist als ein Bromadditionsprodukt des Brommethylats vom 5 Chlorpyrazol anzusehen, denn erwärmt man den Körper längere Zeit auf dem Wasserbade in wässriger Lösung resp. in Wasser suspendiert, so wird das angelagerte Brom abgespalten und verflüchtigt. Der fast farblose Rückstand, in Alkohol gelöst und mit Äter gefällt, giebt eine Krystallisation, welche sich ihrem Schmelzpunkte nach als identisch mit Brommethylat des Chlorpyrazols erweist. (S. 26). Danach ist anzunehmen, dass das Brom in doppelter Weise wirkt, einmal substituierend (das am N befindliche Cl-atom verdrängend) zweitens addierend, wahrscheinlich durch Lösung einer Doppelbindung vielleicht unter Bildung eines entsprechend

halogensubstituierten Pyrazolinderivats, welches leicht wieder unter Abgabe 2 Bromatome in die Pyrazolverbindung übergeht. Somit zeigt sich der wesentliche Unterschied im Vergleiche zu den 5 Halogenpyrazolen darin, dass die 4. Stellung intakt bleibt oder richtiger jedenfalls das 4 Wasserstoffatom nicht durch Br substituiert wird, vielmehr die Substitution in 2 Stellung eintritt.

Analyse: 0,158 g (alkohol. Lösung) = 0,180 g Ag Br.

Berechnet für:	Gefunden:
$CH_3 Br\ C_{12} H_{13} N_2 OCl, Br_2$	
$Br_2 = 48{,}80\%$	48,48%

2) Jod: Perjodide des Jodmethylats vom Chlorpyrazol. Jod wirkt auf das Chlormethylat ganz entsprechend ein, wie Brom, nur können hier nicht nur 2 sondern auch 4 Atome J addiert werden. Als ich eine Lösung von 1 g Chlormethylat in 10 ccm Wasser mit einer konzentrierten Auflösung von Jod in Jodkalium versetzte bis zur deutlich braunroten Färbung, so erhielt ich zufällig beim ersten Versuche eine Verbindung, welche dem Perbromid analog ist und 2 Atome Jod addiert enthält. Dieselbe wurde von Pasternack beim Phenylderivat nicht erhalten. Einmal aus siedendem Alkohol umkrystallisiert, erhielt ich den Körper in braunroten Prismen vom Schmelzpunkte 100°.

Analyse: 0,151 g Substanz in viel Wasser suspendiert und mit viel schwefliger Säure in der Kälte behandelt, bis eine ganz schwach gelbliche klare Lösung entstanden war, gaben mit $AgNO_3$ gefällt 0,169 Ag J.

I 0,151 g = 0,169 g Ag J

II 0,147 g = 0,1542 g Ag J

Berechnet für:	Gefunden:
$C_{13} H_{16} N_2 O Cl J, J_2$	
$J_3 = 60{,}23\%$	I 60,47 II 60,35%

Bei einem zweiten Versuche fügte ich einen grösseren Überschuss von Jodjodkalium hinzu. Die harzige fast blauschwarze Fällung lieferte, zum ersten Male aus siedendem Alkohol kristallisiert, kantharidengrün schimmernde Platten und Blätter, welche metallischem Jod täuschend ähnlich sehen. Diese Verbindung ist korrespondierend mit der von Pasternack* erhaltenen und enthält wahrscheinlich 4 Atome Jod addiert, von denen jedoch ein Teil so locker gebunden sein muss, dass schon beim Krystallisieren Jodverlust eintritt, denn die Zahlen fallen zu niedrig aus. Der Schmelzpunkt liegt bei 80°. Der Körper ist durch besondere Schwerlöslichkeit ausgezeichnet

Analyse: I 0,104 g (in der oben angegebenen Weise behandelt) erste Krystallisation geben 0,1336 g Ag J.

II 0,1858 g zweite Krystallisation = 0,235 g Ag J.

Berechnet für:	Gefunden:
$C_{13}H_{16}N_2OClJ, J_4$	
$J_5 = 71{,}61\%$ J	69,41 II 68,27%

So ungenau diese Befunde auch sein mögen, so beweisen sie doch sicher, dass es sich lediglich um eine Addition von 4 Jodatomen handeln kann.

Verhalten des Chlormethylats gegen Ag_2O und KOH.

1 Ag_2O

Eine Lösung von Chlormethylat (1 : 10) wurde mit überschüssigem Silberoxyd (ca. 1 g) so lange geschüttelt, bis eine Probe des Filtrats (mit HNO_3 angesäuert) keine Cl-reaktion mehr gab. Die entstandene Flüssigkeit reagierte stark alkalisch (gegen Lakmus u. $AgNO_3$ sofortige Fällung von Ag_2O). Beim längeren Erwärmen auf dem Wasserbade verschwand allmählich

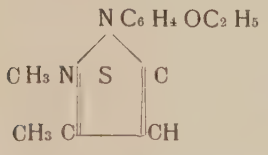
diese basische Reaktion und schliesslich resultierte eine neutrale weisse Krystallmasse. Dieselbe erwies sich als zur Hälfte in siedendem Toluol löslich. Da ich zu viel Toluol angewandt hatte und nichts auskrystallisieren wollte, dampfte ich ein und löste das zurückbleibende Öl in Alkohol, ohne jedoch Krystalle beim Erkalten zu erhalten, ebenso wenig gelang es mir mit Wasser. Schliesslich liess ich nach nochmaligem Abdampfen das Öl erkalten. Dasselbe zeigte die Eigenschaft der Überschmelzung in auffallender Weise. Erst nach einigen Wochen waren anscheinend unvermittelt einige kleine Krystallrosetten entstanden, nach deren Bildung erstarrte beim Wenden der Krystallisierschale bald auch der übrige flüssige Anteil vollkommen, ähnlich wie etwa die flüssige Modifikation des Benzolphenons in die stabile Form vorgeht. Der Körper erwies sich seinem Schmelzpunkte (88°—89° Grenzfelder führt an bei 90° Stolz und Altschul 90—91°) und sonstigen Reaktionen zufolge unzweifelhaft als das Äthoxyantipyrin von Stolz, Altschul, Grenzfelder. Ein Siedepunkt ist bisher in der Litteratur dafür nicht angegeben worden, infolgedessen habe ich diese Gelegenheit benutzt, denselben zu ermitteln. Ich fand ihn (unkorrigiert) bei 9 mm zu 240°. Der in Toluol unlösliche Teil wurde als Chlormethylat charakterisiert.

2) KOH

0,5 g Chlormethylat in 10 ccm Alkohol gelöst, wurden mit einer Lösung von 0,25 g reinstem Ätzkali in 10 ccm Alkohol versetzt und die Mischung einmal aufgekocht. Der geringe Überschuss an Ätzkali wurde durch sofortiges Einleiten von CO_2 beseitigt. Die alkoholische, von dem ausgeschiedenen anorganischen Sâlz befreite Lösung gab beim Eindunsten ein braunes Öl, welches das Antipyrin in überschmolzenem Zustande

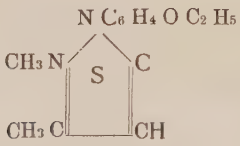
repräsentierte. Aus heissem Ligroin erhielt ich dasselbe in fast weissen Krystallen und stellte fest, dass es mit dem vermittelst Silberoxyds erhaltenen Produkte völlig identisch war.

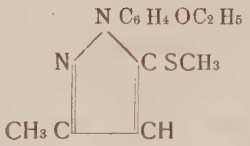
Das 1 Phenetyl, 2—3methyl, 2—5 chlorpyrazol (Thiopyrin).



Man bereitet sich eine gesättigte Lösung von Kaliumsulfhydrat in absolutem Alkohol, filtriert und leitet Schwefelwasserstoff bis zur Sättigung ein, um auf diese Weise etwa vorhandene geringe Mengen von Ätzkali ebenfalls in Kaliumsulfhydat überzuführen und so einer durch Ätzkali bedingten Entstehung von Antipyrin als Nebenprodukt von vornherein vorzubeugen. Von dieser Lösung fügt man soviel zu einer heissen alkoholischen Lösung des Chlormethylats (oder Jodmethylats) bis die anfangs entstehende Gelbfärbung, welche beim Umschütteln bis zu einem gewissen Punkte stets wieder verschwindet, bestehen bleibt. Hierauf leitet man sofort gut getrocknetes Kohlenstoffdioxyd ein, bis keine Abscheidung mehr zu beobachten ist, filtriert vom anorganischen Salz ab, wäscht mit wenig Alkohol nach und destilliert den Alkohol vollkommen ab. Den trocknen Rückstand nimmt man mit siedendem Toluol auf, entfernt so die letzten Verunreinigungen anorganischer Natur und krystallisiert schliesslich aus heissem Wasser um. Bei rascher Abkühlung erhält man kleine Prismen oder ein mikrokrystallinisches Pulver, sonst grosse Tafeln, die anscheinend dem monoklinen System angehören. Der Schmelzpunkt liegt bei 161°. Das Thiopyrin ist spielend leicht in Chloroform, sehr leicht in Alkohol, weniger leicht in Benzol und Toluol, schwer in Tetrachlorkohlenstoff, unlöslich in Äter, Petrol-

äter, Ligroin; Säuren erhöhen die Löslichkeit in Wasser, Alkalilauge nicht. Schweflige Säure verursacht selbst in verdünntesten Lösungen die für Thiopyrine typische gelbe Fällung resp. Gelbfärbung. Charakteristisch ist das Verhalten beim Erhitzen. Im Vakuum findet grossenteils, bei gewöhnlichem Luftdruck nahezu quantitativ die Umlagerung zu einem Thioäther, dem sog. Pseudokörper (Pseudothiopyrin) statt, welcher ein dickes braunes Öl von eigentümlichem Geruche darstellt. Dasselbe ist in Äter leicht löslich und kann dadurch ev. von beigemengtem Thiopyrin getrennt werden.





In Wasser von 16—18° C löst sich das Thiopyrin im Verhältnis von 1—200. Mit Salzsäure und Schwefelsäure bildet dasselbe leicht zerfliessliche Salze, welche nur schwer krystallisieren. Besser krystallisiert das Silberdoppelsalz, hingegen liefern Pikrinsäure sowie Quecksilberchlorid harzige Fällungen, welche selbst aus ganz verdünnten Lösungen nicht krystallinisch erscheinen

Analyse: 0,164 g Subst. = 0,377 g CO_2 0,098 H^2O

I 0,190 „ = 0,1827 g Ba SO_4

II 0,185 „ = 0,1748 „ „ „

Berechnet für:	Gefunden:
C_{13} H_{16} N_2 OS	
C = 62,83 %	62,7 %
H = 6,49 „	6,68 „
N = 11,31 „	
S = 12,11 „	I 12,91, II 12,97 %

Jodwasserstoffsaures Salz.
C_{13} H_{16} N_2 OS. HJ.

Man rektifiziert käufliche Jodwasserstoffsäure über amorphem Phosphor und fängt den konstant bei 127° siedenden Anteil auf, welcher eine ca. 57,5 proz. Lösung von HJ darstellt. Darauf bereitet man sich eine Lösung dieser Säure (1 g : 20) und löst darin 1 g Thiopyrin in der Hitze auf. Bei gehöriger Einengung erhält man gelbliche Prismen des jodwasserstoffsauren Salzes welches bei 161° schmilzt wie das Thiopyrin selbst. Beim Versuche, einen etwaigen Krystallwassergehalt durch Trocknen bei 100° festzustellen, fand ich, dass das Salz wasserfrei krystallisiert. Ich bemerkte bei dieser Temperatur die Annahme einer etwas dunkleren bräunlicheren Farbe, wodurch jedoch die Analyse nicht beeinflusst wurde.

Analyse: 0,1967 g (wässr. Lösung) = 0,1228 g Ag. J

Berechnet für:	Gefunden:
C_{13} H_{16} N_2 OS, HJ	
J = 33,73 %	33,74 %

Anlagerung von Benzoylchlorid und Jodmethyl.

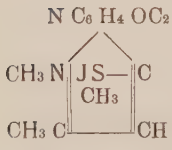
1) Benzoylchlorid.

Eine bei Zimmertemperatur gesättigte Lösung von Thiopyrin in Benzol wurde tropfenweise mit Benzoylchlorid versetzt und jedesmal kräftig umgeschüttelt (3 g Thiopyrin 2 g Benzoylchlorid) Das Additionsprodukt schied sich dabei als gelbes Öl ab, welches selbst in der Kälte bei längerem Stehen und Reiben mit einem Gasstabe nicht erstarrte. Infolgedessen goss ich das überstehende Benzol ab und saugte den letzten Rest unter Erwärmen im Vakumm ab. Der Rückstand wurde in Chloroform geölst

und vorsichtig Benzol zugefügt bis eine Trübung eintrat. Nach längerem Stehen hatte sich wieder nur ein Öl abgeschieden. Die Chloroform-Benzolschicht wurde abermals entfernt, der Rückstand mit Hilfe von Chloroform in einen Fraktionierkolben gebracht und bei Wasserbadtemperatur abgesaugt (Vakuum = 15 mm). Das restierende Öl nochmals in Chloroform aufgenommen und mit absolutem Äter bis zur beginnenden Trübung versetzt, lieferte nach einiger Zeit weisse Blättchen, welche jedoch beim Sammeln auf einer Filterplatte schon wieder zerflossen, sodass von weiteren Versuchen abgesehen wurde umsomehr als die Ausbeute für eine Destillation nicht hingereicht hätte, mit einem nicht ganz reinem Präparat andrerseits einwandsfreie Resultate nicht zu erzielen gewesen wären.

Jodmethylat des Thiopyrins.

2) Jodmethyl.



4 g Thiopyrin wurden mit 4 g Jodmethyl und 10 g Methylalkohol versetzt, wobei eine merkliche Temperaturerhöhung stattfand, die Lösung am Rückflusskühler zwei Stunden erwärmt (Wasserbad) und eingedampft in Erwartung eines festen höher schmelzenden Körpers. Hierbei färbte sich die Flüssigkeit bald dunkler; das zurückbleibende Öl war rotbraun gefärbt und hinterliess beim Auflösen in sehr wenig Alkohol, worin es äusserst leicht löslich war, eine Menge eines roten Pulvers. Das Filtrat mit Äter gefällt, ergab gleichfalls zuerst ein Öl. Dasselbe erstarrte jedoch allmählich zu derben gelbroten Prismen, deren Analyse einen zu niedrigen Jodgehalt aufwies, nämlich 1,5% zu wenig:

(wässr. Lösung) 0,170 g = 0,0976 Ag J

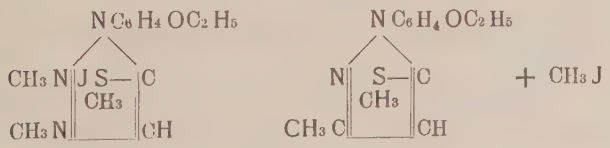
Berechnet für:	Gefunden:
$C_{14}H_{19}N_2OSJ$	
J = 32,52 %	31,02 %

Es lag nahe, einen Gehalt an Krystallwasser resp. Krystallalkohol zur Erklärung der Differenz in Betracht zu ziehen. Da die Verbindung leicht schmolz, so war der Nachweis einigermassen erschwert. Ich hatte nur die Wahl dieselbe einige Zeit über ihrer Schmelzpunktstemperatur zu halten, wobei stets Rotfärbung eintrat oder aber bei 80—90° zu trocknen. In beiden Fällen war eine Gewichtsabnahme nicht wahrnehmbar. Ich versuchte daher eine Reinigung durch wiederholtes Lösen in Alkohol und nachfolgende Fällung mit Äter zu erzielen. Das Jodmethylat zeigte sich so empfindlich, dass schon beim Auflösen in heissem Alkohol die Lösung einen dunkleren Ton annahm. Infolgedessen habe ich später die Lösung bei gewöhnlicher Temperatur bewirkt und diese mit Äter gefällt. So erhielt ich schliesslich kleine gelbrote Frismen vom Schmelzpunkt 95°, deren Analyse einen stimmenden Jodgehalt ergab:

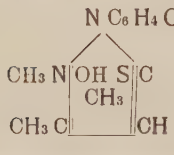
0,1932 g (wässr. Lösung) = 0,1155 Ag J

Berechnet 32,52 % J Gef. 32,3 %

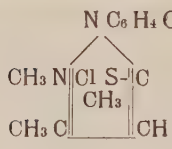
Bei der trocknen Destillation sowohl im Vakumm als bei Atmosphärendruck lagert sich das Jodmethylat in den isomeren Pseudokörper um, ein rotbraunes Öl, dasselbe, welches bei der Destillation des Thiopyrins für sich erhalten wird.



Feuchtes Silberoxyd setzt die entsprechende Ammoniumbase in Freiheit.



Das Jodmethylat löst sich sehr leicht in Wasser und Alkohol, in Äter, Benzol, Toluol, Ligroin, Petroläter ist es unlöslich. Die wässrige Lösung des Jodmethylats giebt mit Chlorsilber in der üblichen Weise behandelt, das entsprechende Chlormethylat, welches selbst bei



wiederholtem Fällen mit absolutem Äter aus absolut alkoholischer Lösung und Verdunsten im Vakummexsikkator über Schwefelsäure nur zum Teil krystallinisch erhalten werden konnte, weshalb es in Gestalt eines Platindoppelsalzes gefasst und analysiert wurde.

Platindoppelsalz des Chlormethylats.

Eine salzsäurehaltige Lösung des Chlormethylats wird tropfenweise mit Platinchloridlösung versetzt bis keine weitere Fällung mehr eintritt. Der Niederschlag wird gut abgesaugt, abgepresst und direkt aus salzsäurehaltigem Alkohol umkristallisiert. Das Salz bildete schwach gelb rötliche Blättchen, welche bei 207° unter Zersetzung schmelzen. Es enthält kein Kristallwasser.

Analyse: 0,1728 p = 0,026 g Pt.

Berechnet für:	Gefunden:
$(M_e Cl \cdot C_{13} H_{16} N_2 O S)_2 Pt Cl_6$	
Pt = 20,85 %	20,83 %

Addition von Cl. u. Br. an Thiopyrin.

1. Cl

Eine Chloroformlösung des Thiopyrins wurde mit trocknem Chlorgase gesättigt, das Chloroform im Vakummexsikkator

über Schwefelsäure verdunstet. Derselbe war ausserdem zur Begünstigung der Chloroformabgabe mit einem Stück festen Paraffins beschickt und enthält ferner eine Schale mit Natronkalk zur Aufnahme freien Chlors oder ev. gebildeter Säure. Der Rückstandsstelle ein dickes, hellgelbes Öl das, welches anfangs nicht erstarren wollte. Nach mehreren Wochen endlich als der Exsikkator öfters evacutiert worden war, trocknete dasselbe zu einer extraktähnlichen blättrigen Masse von sehr klebriger Beschaffenheit ein. Das Produkt gab zwar mit Silbernitrat eine weisse Füllung; dieselbe besass aber keineswegs den Habitus reinen Clorsilbers, löste sich auch in überschüssigen Ammoniak nur schwer und unvollständig auf. Der Schmelzpunkt war überhaupt nicht bestimmbar, bei 80° wurde eine Probe weich, blieb jedoch auch beim Erhitzen auf höhere Temperaturen teilweise fest. Versuche, die Verbindung aus üblichen Lösungsmitteln umzukristallisieren, blieben erfolglos. Eine zweite Darstellung unter Anwendung von ganz reinem Chloroform (Pictet) gab kein besseres Resultat. Infolgedessen habe ich mich darauf beschränkt, den Clorgehalt des Körpers festzustellen:

0,200 g = 0,273 g Ag Cl

Berechnet für:	Gefunden:
$C_{13} H_{16} N_2 OS C_4$	
Cl_4 = 36,36%	35,75%

Die Analyse ist recht ungenau, wie es bei der Unmöglichkeit einer Reinigung nicht allzusehr befremden kann; wenn dieselbe aber gedeutet werden sollte, so könnte nur eine Addition von 4 Cl atomen in Frage kommen. Es ist besonders merkwürdig,

dass das Bromanlagerungsprodukt auf dieselbe Erscheinung hinweist.

2) Br.

Eine Auflösung von Thiopyrin in reinstem Chloroform wurde mit Br-chloroformlösung in geringem Überschuss versetzt. Das Additionsprodukt schied sich als rotes Öl ab, nachdem das Chloroform in der soeben geschilderten Art (im Vakuum) verdunstet war. Beim Reiben wurde es fest und bildete dann ein gelbrotes Pulver, welches in Wasser und Alkohol ziemlich leicht löslich, in Äter, Benzol, Toluol, Ligroin unlöslich war. Der Schmelzpunkt lag bei 116°. Die Analyse ergab sowohl bei direkter Fällung der wässrigen Lösung als nach Carius dieselben Zahlen:

I) 0,291 g = 0,378 = 54,73 % Br
II) 0,2154 „ = 0,277 = 55,28 „
III) 0,1936 „ = 0,248 = 54,4 „
IV) 0,1884 „ = 0,2425 = 54,77 „

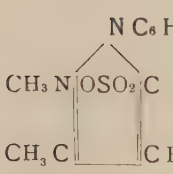
Berechnet für:	Gefunden:
$C_{16} H_{16} N_2 OS, Br_4$	im Mittel
Br_4 = 56,51%	54,8%

Diesen Zahlen nach möchte man sich versucht fühlen, eine Addition von 4 Mol. Brom anzunehmen. Strikt beweisen lässt es sich in keinem von beiden Fällen, da die Unmöglichkeit einer Reinigung die Fehlerquelle bedingt, dass die höheren Befunde durch hartnäckig anhaftenden Chlor- bezw. Bromwasserstoff bedingt sein könnten. Allerdings ist wieder auffallend, dass beide Male bei verschiedenen Halogen die gleiche Beobachtung gemacht wird und die Verunreinigung den Bromgehalt auf das Doppelte* des eigentlichen Werts erhöhen sollte.

*) Bindewald erhielt ein Dibromid.

Oxydation des Schwefels im Thiopyrin vermittelst der Halogene Cl, Br sowie mit Kaliumpermanganat.

1 Phenetyl, 2,3 dimethyl, 5,2 oxythropyrazol.



Eine kalt gesättigte Lösung von Thiopyrin wurde so lange mit Chlorgas behandelt, bis eine Probe der Flüssigkeit keinen Niederschlag mehr mit Quecksilberchlorid gab (Prf. auf unverändertes Thiopyrin) hierbei färbte sich die Lösung vorübergehend gelb bis braun, um fast augenblicklich wieder farblos zu werden. Trotzdem in der angegebenen Weise jeder Überschuss an Chlor möglichst vermieden wurde, so resultierte dennoch stets bei dieser Art der Darstellung ein chlorhaltiges Produkt, welches sich ganz plötzlich in Griesform abschied. Dasselbe war selbst in kochendem Wasser sehr schwer löslich und schied sich, wenn einmal in Lösung gegangen, nur zum kleinsten Teile in mikrokrystallinischem, pulverigen Zustande ab. Es löste sich in heissem Eisessig, woraus es warzenformig krystallisierte, in konzentrierten Säuren wie Salzsäure, Salpetersäure, auch Königswasser; völlig unlöslich zeigte es sich in Alkalien, in Natronlauge, Natriumkarbonat und Ammoniak. Ganz die nämliche Beobachtung war bei gleicher *Gelegenheit im hiesigen Laboratorium von Herrn Kaute gemacht worden. Derselbe hatte festgestellt, dass die Verbindung keinen einheitlichen Charakter trägt, insofern bei jedesmaligem Umkrystallisieren das Chlorgehalt abnimmt und so nie sichere Zahlen gewonnen werden können, welche mit einer bestimmten Formel in Einklang zu bringen

*) beim Tolylthiopyrin.

wären. Aus diesem Grunde hielt auch ich eine weitere Untersuchung für aussichtslos und schlug einen anderen Weg ein, um das eigentliche chlorfreie Oxydationsprodukt zu erhalten. Ich erreichte dieses Ziel mit Bromwasser sowie mit Kaliumpermanganat.

Eine gesättigte wässrige Lösung des Thiopyrins wurde mit Bromwasser versetzt, bis kein unverändertes Thiopyrin mehr nachweisbar war. Die Flüssigkeit dampft man im Wasserbade bis auf kleines Volum ein, worauf sich das Trioxyd in kleinen sternförmig verfilzten Nädelchen ausscheidet, welche, einmal aus heissem Wasser umkrystallisiert, analysenrein erhalten werden. Der Oxydationsvorgang kann durch folgende Gleichung ausgedrückt werden.

$$C_{13}H_{16}N_2OS + 6\,Br + 3\,H_2O = C_{13}H_{16}N_2OSO_3 + 6\,HBr$$

Gleich guten Erfolg hatte ich mit Kaliumpermanganat zu verzeichnen. Eine Lösung des Thiopyrins in verdünnter Schwefelsäure (1 : 5) wurde mit einer konzentrierten Kaliumpermanganatlösung so lange bei Siedehitze versetzt, bis eine Probe kein unverändertes Thiopyrin mehr aufwies. Im Anfange verschwindet die rote Farbe des Permanganats nach jedesmaligem Zusatze sofort wieder, gegen das Ende der Reaktion bleibt sie bestehen. Gleichwohl bietet die Färbung keinen genügend sicheren Anhalt dafür, dass die Oxydation wirklich vollendet ist, sondern es ist zweckmässiger direkt auf Thiopyrin zu prüfen. Man filtriert die heisse Lösung vom Braunstein ab und dampft zur Krystallisation ein. Aus der gehörig eingeengten Flüssigkeit scheidet sich der Körper in weissen Nadeln ab, welche einmal aus heissem Wasser umkrystallisiert werden und sich dann völlig rein (namentlich frei von Manganverbindungen) zeigen. Die Verbindung ist in kaltem Wasser schwer, in heissem Wasser,

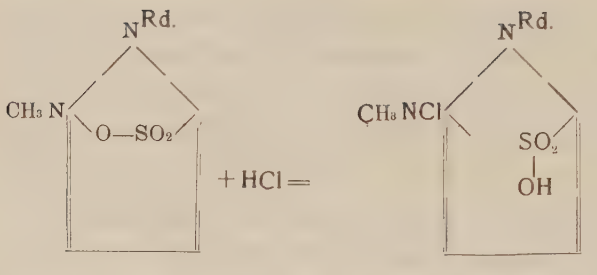
Eisessig, konzentrierten Säuren leichter löslich, sehr schwer in Alkohol, unlöslich in Chloroform, Benzol, Toluol, Ligroin. Im Gegensatz zum Bindewaldt'schen Thiopyrin-Trioxyd fand ich mein Derivat völlig wasserfrei, selbst bei längerem Erhitzen auf 120—130° trat keine Gewichtsabnahme ein. Mit Recht hat Michaelis* darauf hingewiesen, dass diese Verbindung als inneres Salz der Ammoniumbase eines 5 Sulfonsäurepyrazols aufzufassen sei:

Weil wasserfrei kommt für die vorliegende Substanz ausschliesslich die Formel II in Betracht, während der wasserhaltigen von Bindewald auch die Form I zukommen könnte. Die stark alkalische Natur ist durch den stark sauren Sulfonsäurestoff so kompensiert, dass eine fast neutrale Verbindung entsteht. Ein schwach basischer Charakter dokumentiert sich insofern, als die Löslichkeit durch Säuren beträchtlich erhöht wird. Halogen und konzentrierte Säuren bewirken ebenso Lösung, wie etwa bei 4 Chlorpyrazolen und 4 Chlorpyrazolonen. Der Schmelzpunkt liegt bei 313°.

Analyse: 0,1394 g = 0,2706 g CO_2, 0,072 g H_2O
0,2256 „ = 0,178 „ Ba SO_4

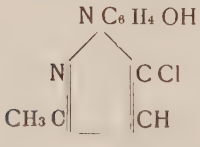
Berechnet für:	Gefunden:
$C_{13}H_{16}N_2OSO_3$	
C = 52,65 %	53,00 %
H = 5,44 „	5,80 „
S = 10,81 „	10,83 „

Anmerkung: Ich halte aus diesem Grunde nicht für ausgeschlossen, dass durch Säure eine Aufspaltung ähnlich wie beim salzsauren Antipyrin erfolgt. Vielleicht wäre mit Halogenalkyl eine entsprechende Reaktion möglich wie beim,



Thiopyrin d. h. Bildung des Halogenalkylats eines 5 Sulfon säureesterpyrazols. Synthetisch würde man aus 1 Phenyl-3 methyl4-chlor pyrazol mit Chlorsulfonsäure wohl ohne Schwierigkeit die Sulfonsäure erhalten können, welche als Pyrazolderivat auch ein Jodalkylat geben möchte, woraus die freie Ammoniumbase mit Ag_2O erhältlich wäre; diese Verbindung müsste dann identisch sein mit dem aus 4-Cl-Thiopyrin zu gewinnenden Trioxyd.

Verseifung der Phenethylverbindung, 1 Phenoxy- 3 methyl-5 chlorpyrazol.



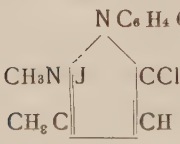
Nachdem ich mich durch verschiedene Vorversuche über den Einfluss der Höhe der Temperatur und der Dauer der Einwirkung orientiert hatte, wobei ich fand, dass bei Temperaturen über 160° stets eine erhebliche Verkohlung eintritt, verfuhr ich folgendermassen: 10 g Chlorpyrazol wurden mit 10 ccm konzentrierter Salzsäure (1,19) 6—8 Stunden lang im Einschmelzrohr auf 140—150° erhitzt. Der Rohrinhalt zeigte dann zwei deutlich getrennte Schichten eine farblose obere, welche aus dem abgespaltenen Chloräthyl bestand und eine gelbbraune untere, welche das Pyrazol gelöst enthielt. Beim Öffnen des Rohres entwich das Chloräthyl, durch Erwärmen im Wasserbade wurde dasselbe völlig entfernt, sodass nur noch die salz-

saure Lösung des Pyrazols zurückblieb. Dieselbe wurde in einem Scheidetrichter mit viel Wasser versetzt und das abgeschiedene Chlorpyrazol mit Äter aufgenommen, nachdem die Säure mit Alkali beinahe vollkommen neutralisiert war. Die äterische Lösung trocknet man mit Kaliumkarbonat und erhält nach dem Abdestillieren des Äters einen fast rein weissen Rückstand, welcher aus heissem verdünnten Alkohol umkrystallisiert wird. Man erhält so glänzende gelblich weisse Blättchen vom Schmelzpunkte 138° (Behn giebt denselben zu 145,5 an, eine Angabe, die ich trotz vieler Schmelzpunksbestimmungen nicht bestätigen konnte) die Verbindung vereinigt in sich die Eigenschaften eines Phenols einerseits und eines Pyrazols andrerseits. Zum Unterschiede vom Phenethylderivat ist es in Wasser löslicher (kaltes Wasser löst 1/2400, heisses 1 500) ferner mit Wasserdampf von Atmosphärendruck nur spurenweise flüchtig. Als Pyrazol löst es sich in sämtlichen beim Phenethylchlorpyrazol angegebenen Lösungsmitteln, als Phenol noch ausserdem in Kali-, Natronlauge auch Ammoniak unter Bildung der betreffenden salzartigen Verbindungen, welche in typischer Weise von Kohlendioxyd zerlegt werden. Es siedet im Vakumm bei 10 mm Druck bei 206° C. (unkorrigiert.)

Analyse: 0,1426 g = 0,303 g CO_2, 0,0598 g H_2O
0,0825 „ = 9,2 ccm N_2 = 13° p = 773 mm
0,2819 „ = 0,1934 g Ag Cl

	Berechnet für: $C_{10}H_9N_2ClO$	Gefunden:
C	= 57,50 %	57,52 %
H	= 4,37 „	4,6 „
N	= 13,46 „	13,52 „
Cl	= 17,00 „	16,96 „

Jodmethylat des 1 Phenox 3 methyl 5 chlorpyrazols.



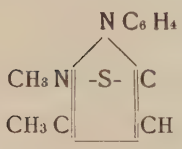
10 g des eben beschriebenen Pyrazols werden mit 7—8 g Jodmethyl 8—10 Stunden auf 110—120° erhitzt. Den festen Rohrinhalt zerreibt man, wäscht mit Äter und krystallisiert aus heissem Wasser um, wobei man ev. zur Entfärbung einige Tropfen schweflige Säure hinzufügt. Das Jodmethylat bildet weisse Blättchen oder Nadeln, welche, aus Wasser krystallisiert, 1 Mol. Krystallwasser enthalten, bitteren Geschmack besitzen, wie das Phenethyljodmethylat, und bei 210° schmelzen. Sie sind in kaltem Wasser schwer in heissem leichter, leicht in Alkohol und Alkalien löslich, unlöslich in Äter, Benzol, Toluol, Petroläter, Ligroin. Beim Erhitzen wird Jodmethyl abgespalten; Kalium und Natriumhydrozyd sowie Kaliumsulfhydrat führen zu den betreffenden 5,2 Oxy- bezw. Thiopyrazolen.

Analyse: I 0,2065 (wässr. Lösung) = 0,132 g Ag J
II 0,198 „ „ = 0,126 „
I 0,730 verloren bei 105° getrocknet 0,0349
II 0,9975 „ „ „ „ 0,049

Berechnet für: $C_{11} H_{12} N_2 Cl O J + H_2O$		Gefunden:	
H_2O	= 4,89 %	I 4,91	II 4,92 %
J	= 34,42 „	I 34,52	II 34,38 „

Das nämliche Jodmethylat lässt sich auch direkt aus dem Phenetyljodmethylat durch Erhitzen mit Jodwasserstoffsäure oder Salzsäure erhalten, im letzteren Falle bekommt man indes der Hauptsache nach Phenoxychlorpyrazol, sodass das J-atom am Stickstoff wahrscheinlich durch Cl verdrängt und aus dem so entstandenen Chlormethylat leicht Chlormethyl abgespalten wird.

Einwirkung von Kaliumsulfhydrat auf das Jodmethylat. 1 Phenoxy 2,3 dimethyl, 2,5 Thiopyrazol.



Eine heissgesättigte Lösung des Jodmethylats in absolutem Alkohol wird solange mit einer Lösung von Kaliumsulfhydrat versetzt, bis die anfangs stets wieder verschwindende Gelbfärbung bestehen bleibt. Wie beim obigen Thiopyrin wurde die Kaliumsulfhydratlösung erst mit Schwefelwasserstoff gesättigt, um vorhandenes Ätzkali in Sulfhydat überzuführen und einer Antipyrinbildung vorzubeugen. Das Reaktionsprodukt wird, ohne vom ausgeschiedenen anorganischen Salze abzufiltrieren mit trocknem Kohlendioxyd behandelt, bis keine Abscheidung von Kaliumkarbonat bezw. -bikarbonat mehr stattfindet. Alsdann trennt man die Lösung vom Niederschlage, destilliert den Alkohol ab und krystallisiert den Rückstand zweimal aus kochendem Wasser um. Das Thiopyrin scheidet sich je nach der Art der Abkühlung entweder in kleinen Prismen oder grossen Tafeln von etwas gelblicher Farbe ab. Es ist dem Phenetylderivat in allen Stücken recht ähnlich. In Wasser von 18° löst es sich im Verhältnis 1 : 130 (das Phenetylderivat 1 : 200) es ist also ganz analog wie beim Phenoxypyrazol die Löslichkeit erhöht. Die übrigen Lösungsmittel sind die beim Phenetylthiopyrin angegebenen, es kommen noch hinzu Alkalien wie Kalilauge, Natronlauge, Ammoniakflüssigkeit, dem Phenolcharakter der Verbindung entsprechend, Kohlendioxyd fällt aus diesen Lösungen das Thiopyrin aus. Schweflige Säure liefert den typischen gelben Niederschlag. Der Schmelzpunkt liegt bei 224—225°.

Analyse: 0,171 g = 0,3700 CO_2, 0,087 H_2O

0,076 „ = 8,2 ccm N_2, t. = 13° p = 770 mm

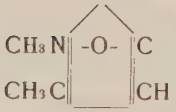
* 0,1918 g = 0,190 g Ba SO_4

0,164 g = 0,175 Ba SO_4

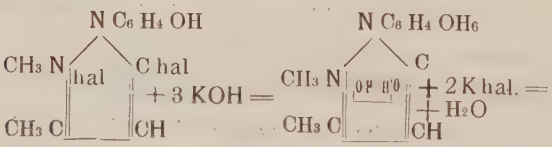
	Berechnet für: $C_{11} H_{12} N_2 SO$	Gefunden:
C	= 59,97 %	59,65 %
H	= 51,49 „	5,49 „
N	= 12,76 „	13,03 „
S	= 14,56 „	I 13,61 II 14,65 %

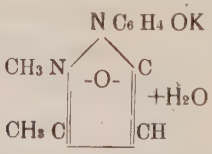
Einwirkung von Kalilauge auf Halogenalkylate des Phenoxychlorpyrazols.

1 Phenoxy 2,3 dimethyl, 2,5 oxypyrazol.



Bei der Darstellung dieser Verbindung war zunächst darauf Rücksicht zu nehmen, dass hier nicht wie sonst stets zur Umsetzung 2 Mol. Ätzkali zur Anwendung gelangen mussten, sondern 3 Mol. weil durch





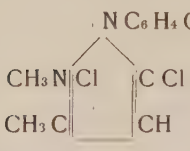
* Hierbei wurde zu wenig gefunden, weil die Temperatur nur auf 250° gehalten wurde, während zur völligen Vertrennung ein mindestens 12 stündiges Erhitzen auf 300—320° nötig ist.

die freie Phenolgruppe ein Mol. gebunden wurde, indem zunächst erst das betreffenbe Phenolsalz entstehen musste, welches erst durch Kohlendioxyd in das freie Phenol übergeführt wurde.

Demnach wurde eine heissgesättigte absolut alkoholische Lösung des Jodmethylats (1 Mol.) mit der erforderlichen Menge einer alkoholischen Kalilösung (ein wenig mehr als 3 Mol.) versetzt und sofort in das Gemisch, woraus sich momentan anorganisches Salz abschied, (KJ KCl) trocknes Kohlendioxyd eingeleitet. Hierbei machte ich die Beobachtung, dass nach einiger Zeit die hellgelbe Lösung zu einem steifen Krystallbrei erstarrte, der offenbar ein schwerlösliches Phenolsalz darstellt. Im weiteren Verlaufe trat wieder allmählich völlige Lösung ein und es schied sich zuletzt nur mehr anorganisches Karbonat ab. Sobald keine weitere Fällung mehr erfolgte, trennte ich die Flüssigkeit ab, entfernte den Alkohol durch Destillation im Wasserbade und erhielt ein rotbraunes Öl, welches nicht zum Erstarren zu bringen war. Die wässrige Lösung gab mit Eisenchlorid eine intensive Rotfärbung. Indessen war zu berücksichtigen, dass auch aus Jodkalium durch Eisenchlorid Jod in Freiheit gesetzt wird und so zu einer Färbung Anlass geben kann. Die Lösung gab aber mit Silbernitrat einen beträchtlichen Niederschlag von Jodsilber. Da aber bei der Art der Reaktion aus dem Jodmethylat stets Jodkalium entsteht und dieses nicht unbeträchtlich löslich in Alkohol ist und daher in demselben verbleibt, so musste ich ein anderes Verfahren einschlagen. Entweder konnte ich die Reaktion in einer Äteralkohollösung vornehmen und dadurch das Jodkalium zur Abscheidung bringen oder ich wählte das Chlormethylat, bei welchem sich aus-

schliesslich unlösliches Chlorkalium bilden musste. Ich zog den letzteren Weg vor und stellte mir zunächst das Chormethylat dar.

Chlormethylat des 1 Phenoxy- 3 methyl- 5 Chlorpyrazols.



10 g umkrystallisiertes Jodmethylat werden in der schon wiederholt beschriebenen Weise mit der erforderlichen Menge frisch gefälltem Chlorsilber (5—6 g) auf dem Wasserbade umgesetzt, bei eine Probe keine Jodreaktion mehr aufweist. Das Filtrat wird zur Trockne eingedampft, der Rückstand in wenig absolutem Alkohol gelöst und diese Lösung mit Äter gefällt. Der Schmelzpunkt liegt bei 224—225°.

Analyse: 0,2114 g (wässr. Lösung) = 0,115 g Ag Cl

Berechnet für: $C_{11} H_{12} N_2 OCl_2$	Gefunden:
Cl = 13,68 %	13,45 %

Eine heisse Lösung von 10 g dieses Chlormethylats in absolutem Alkohol (30 g) wurde mit einer frischbereiteten Lösung von 7 g reinstem Ätzkali in 35 ccm absolutem Alkohol versetzt, mit Kohlendioxyd behandelt und darauf die Flüssigkeit vom anorganischen Salz getrennt. Den Alkohol verdunstete ich im Vakumm (über $H_2 SO_4$) um jeden zersetzenden Einfluss, wie er durch Temperatur bedingt sein konnte, im voraus auszuschliessen. Gleich wohl erhielt ich dasselbe rotbraune Öl wie oben. Um ev. noch vorhandene geringe Beimengrupen von anorganischem Salz zu entfernen, nahm ich es in Chloroform auf. Die filtrierte Lösung blieb nach dem Absaugen des

Chloroforms immer noch flüssig. Nunmehr wollte ich das Antipyrin durch siedendes Toluol entziehen. Ich kochte deshalb das Öl mit einer grösseren Menge Toluol, wobei ich bemerkte, dass es sowohl in der Kälte als in der Siedehitze anscheinend grössenteils unlöslich war, 4 Stunden lang am Rückflusskühler. Es war eine braune Lösung entstanden, während das Öl so gut wie völlig zurückerhalten wurde. Die braune Lösung ergab beim Eindunsten nur Spuren einer so mit Harz durchtränkten Substanz, dass eine weitere Gewinnung ausgeschlossen erschien. Ich löste darauf das ungelöst gebliebene dunkle Öl in kochendem Wasser und kochte mehrere Stunden mit Tierkohle. Die filtrierte Flüssigkeit blieb mehrere Wochen der freiwilligen Verdunstung überlassen. Nach dieser Zeit fand ich gelbliche Krystallkrusten vor, welche, in absolutem Alkohol gelöst, nochmals umkrystalliert wurden und schliesslich aus kochendem Wasser in gelbgrauen Blättchen erhalten worden sind. In ihnen lag tatsächlich das gesuchte Antipyrin vor. Eine wässrige Lösung, welche sich völlig halogenfrei erwies, gab mit Eisenchlorid die charakteristische blutrote Färbung sowie mit Natriumnitrit die Grünfärbung des Nitrosoantipyrins. Aie Ausbeute war sehr gering: aus 10 g Chlormethylat hatte ich nur ca. 1 g Antipyrin zu verzeichnen. Dasselbe ist in kaltem Wasser ziemlich schwer, in heissem leichter in Alkohol und Chloroform leicht löslich, in Äter, Benzol, Toluol, Ligroin, Petroläter fast unlöslich. Dieser Umstand erschwert die Reinigung ungemein, da gerade sonst diese Lösungsmittel zur Krystallisation der Antipyrine sich ausnehmend geeignet erwiesen.

Analyse: 0,2012 g = 0,475 g CO_2, 0,106 g H_2O

0,0748 „ = 8,8 ccm N_2 t = 13° p = 761 mm

	Berechnet für: $C_{11} H_{12} N_2 O_2$	Gefunden:
C	= 64,64 %	64,38 %
H	= 5,99 „	5,89 „
N	= 13,75 „	14,05 „

Da das Antipyrin ein Phenolderivat repräsentiert, so erschien es möglich, dass demselben in physiologischer Beziehung spezifisch toxische Wirkungen zukommen konnten. Auf eine diesbezügliche Anfrage bei Herrn Professor Dr. Kobert, hierselbst, war derselbe so liebenswürdig mir mitzuteilen, dass nach der vorgenommenen Untersuchung sowohl innerlich als auch in Bezug der Einwirkung auf Blut schwache Phenolwirkungen zu konstatieren gewesen seien, welche indes in praktischer Beziehung kaum in Betracht kommen könnten.

Da ich bei der Darstellung mit Kalihydrat stets nur ein Öl bekam, so wollte ich versuchen, ob die Behandlung mit Silberoxyd andere Resultate ergäbe. Auf diese Weise bekam ich, in der schon oben beim Athoxyantipyrin angegebenen Art operierend, eine weisse Salzmasse, die sich indes hier eben durch Toluol nicht in die zu erwartenden zwei Komponenten, das Chlormethylat und Antipyrin zerlegen liess, weil beide in diesem Kohlenwasserstoff unlöslich erscheinen. Infolgedessen gedachte ich die Trennung mit Hilfe der Erhitzung im Vakumm zu bewerkstelligen; hierbei musste ja das Chlormethylat in das Chlorpyrazol übergehen, welches durch Äter eliminiert werden konnte, während das Antipyrin zurückbleiben musste. Das Verfahren erwies sich jedoch in diesem zur Anwendung gelangenden Falle nicht ausführbar, indem Zersetzung eintrat, so dass weder Chlorpyrazol noch Antipyrin erhalten wurden. Die Operation liesse sich aber noch in mannigfacher Weise modi-

fizieren, sodass ich mich keineswegs für berechtigt halte, nach einem einzigen negativen Versuch die Methode für unbrauchbar zu erklären. Andrerseits fehlte mir die Zeit, eine zweckmässige Abänderung des Verfahrens ausfindig zu machen, wonach der Körper stets sicher und leicht krystallisiert zu erhalten wäre. Ich muss mir desnalb vorbehalten, diese Lücke ev. bei geeigneter Gelegenheit späterhin auszufüllen.

Vorstehende Arbeit wurde auf Veranlassung von Herrn Professor Dr. Michaelis im Universitätslaboratorium der Universität zu Rostock während des Zeitraums vom 1. November 1901 bis 1. August 1903 ausgeführt.

Für die Fülle der Anregung, welche mir die Beschäftigung mit dem Stoffe selbst als auch der einschlägigen Litteratur bot, bin ich Herrn Professor Michaelis zu aufrichtigstem Danke verpflichtet, welchem Gefühle ich an dieser Stelle gebührenden Ausdruck verleihen möchte.